
34e ANNÉE
N° 2 — 25 Janvier 1944.

Prix du Numéro :
3 francs.

PARIS MÉDICAL



Paul CARNOT. — Les transmissions héréditaires monogénétiques. Leur processus 13

J. LE MELLETIER. — Technique et indications de la laparoscopie 18

G. MILIAN. — Un paralytique général dans les *Lettres persanes* I

SOCIÉTÉS SAVANTES I

NOUVELLES VII

REVUE DES LIVRES VIII

ABONNEMENTS : FRANCE : 85 francs ; ÉTRANGER, Tarif n° 1 : 160 francs ; Tarif n° 2 : 200 francs

J.-B. BAILLIÈRE & FILS, Éditeurs, 19, rue Hautefeuille, PARIS — Tél. Dan. 96.02 et 03

TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie Médicale, tome CXXVII)

Janvier 1944 à Décembre 1944.

2921 RP, Voy. *Aminothiazol.*
Acide β-hydroxybutyrique (Iodo-mercurate et), 267.
Acrodynie (Chorée fibrillaire de Morvan et), 126.
Actualités médicales, 12, 31, 40, 60, 76, 132, 140, 164, 188, 196, 219, 236, 266.
ADDISON (Maladie d'). Voy. *Maladie d'...*
Adénopathie sous-angulo-maxillaire, 131.
Air alvéolaire (Alcool), 220.
ALBAHARY, 76.
— La pénicillinothérapie, 165.
— Un nouveau traitement médical des thyréotoxicoses, 202.
Alcool (Dosage dans air alvéolaire), 220.
ALIÉ (Mme), 191.
Alimentation du nourrisson, 221.
— (Transit gastrique), 222.
Allergie cutanée (Épreuves de Mantoux et de Pirquet), 162.
ALLOITEAU, 77.
Amaigrissement (Rations alimentaires et), 49.
Aménorrhées de guerre, 51.
— — (Syphilis et), 3.
— syphilitiques, 38.
AMEUILLE (P.), FAUVET (J.), RENAULT (P.). — Qu'est devenue la tuberculose dans les quatre dernières années ?, 26.
Amputation abdomino-périnéale rectale, 186.
Amygdale (Tréponèmes sans chancres à surface de l'), 131.
Analeptiques cardio-vasculaires (Action), 85.
Anasarque par colite ulcéreuse, 168.
Anatoxines, 237.
— diphtérique (Phase négative après injection), 189.
ANDRIEU, AVERSENQ, ALIÉ (Mme), LEVRAT (R.). — Valeur du séro-diagnostic qualitatif de la fièvre typhoïde, 191.
Anémie des hernies diaphragmatiques de l'estomac, 64.
— du nourrison (Crise érythrolytique de la naissance), 12.
— érythroblastique (Hérédo-syphilis et), 1.
Anévrysme aortique disséquant, 86.
Angioscopie (Fluorescéine : injection intravasculaire), 86.
Ankylostomothérapie, 209.
Anorexie mentale, 253.
Antihistaminiques de synthèse, 208.
ANTONELLI (J.), 92.
Anurie traumatique, 147.
Aorte (Radio), 90.
— (Thrombose), 86.
Aortite syphilitique, 3, 88.
— — (Lésions aorto-cardiaques), 88.
— — (Traitement : cyanure de mercure), 88.
— — (— mercure), 88.
Apoplexie séreuse syphilitique, 125.
Arachnoïdo-myélite infectieuse aiguë, 157.
Artères (Oblitération), 220.
— humérales (Endartérite), 220.
— — (Spasme prolongé), 220.
— pulmonaire (Affections), 88.
— — (Malformations congénitales), 88, 89.
Asthme (Pilocarpine intraveineuse), 210.
AUBERTIN (CH.). — Troubles du rythme dans l'intoxication digitalique, 95.
AUZELOUX (J.). — Pyurie amicrobienne, 154.
AVERSENQ, 191.
Avitaminoses, 222.
— A, 222.
— spontanée, 158.
— C, 222.
— K, 223.
Azotémie, 141.
BARIÉTY (M.), 21.
BARLET (J.), 236.
BAUDOUIN (A.), FISCHGOLD (H.), RÉMOND (A.). — Que peut apporter l'électro-encéphalographie à la pratique neuro-psychiatrique ?, 258.
— SCHAEFFER (H.). — Neurologie en 1944, 253.
BAZEX (A.), 245.
B. C. G. (Vaccination par), 32, 226.
BÉNASSY (I.), 105.
BERNARD (P.), 158.
BERTOYE (A.), 227.
BERTRAND (I.), 236.
— (J.), 220, 267.
BIERRING (E.), 60.
BLANCHON (P.), 61.
BONNET (H.). — Streptocoque hémolytique et contagion de la scarlatine, 80.
Botulisme (Diphtérie : paralysie localisée et), 47.
BOUCOMONT (R.), 85.
BOULIN (R.), RAMBERT (P.). — Test insuline-glucose dans le diabète sucré, 51, 84.
BOUSSER (J.). — Myélome et leucémie, 33.
BOYER (J.), 81.
BRELET (M.), — L'avenir des pleurétiques, 29.
— Pronostic de la scarlatine, 170.
Bronches (Cancer : crachats), 268.
BRUNEL, 136.
BRUNET, 220.
BUSSON (A.), 65.
CACHIN (M.), 61.
Calcium (Assimilation), 220.
Calcium-phosphore (Métabolisme : influence de K), 267.
CAMBESSÉDÈS (H.), PIGNOT (J.), BOYER (J.). — État actuel de la question de la poliomyélite aiguë, 81.
CAMUS (J.-L.), 220.
Cancer (Syphilis et), 3.
— cardiaque, 86.
— du sein. Voy. *Sein.*
— gastriques perforés, 179.
— pancréatiques, 173.
CANIVET (J.), 141.
Cardio-aortique (Radio : variations chez addisoniens), 90.
Cardiologie (Revue annuelle), 85.
Cardiomégalie, 87.
CARNOT (P.). — Les transmissions héréditaires monogénétiques. Leur processus, 13.
Carotinémie et rapport carotène-vitamine A, 160.
CATINAT (J.), 64.
CAVAILLON, 219.
Cavernes tuberculeuses, 22.
CAYLA (A.), MACLOUF (A.-C.). — Sensibilités comparées des épreuves de Mantoux et de Pirquet dans la recherche de l'allergie cutanée chez les écoliers, 162.
CHABROL (ÉT.), CACHIN (M.), BLANCHON (P.). — Hématémèses de la pyléphlébite tronculaire, 61.
CHAPTAL (J.), 189.
CHASSAGNE (P.), 101.
CHEVALLIER (P.), 132.

Chlorémie, 141.
Cholédocoduodénostomie (Lithiase cholédocienne), 40, 76.
Chorée fibrillaire de Morvan (Acrodynie et), 126.
Chrysothérapie, 210.
Circulatoire (Appareil) : revue annuelle, 85.
— (Troubles) encéphaliques (Traitement : novocaïne), 136.
Cirrhoses (Étiologie), 2.
Cœur (Cancer), 86.
— (Communication interventriculaire), 86.
— (Conduction intraventriculaire : troubles), 90.
— (Radio), 90.
— (Rythme : troubles), 89.
— (— — dans intoxication digitalique), 95.
Colibacilloses, 110.
Colite ulcéreuse (Anasarque), 168.
COMBEMALE (P.), LEGRAND (R.), PATOIR (A.), DESRUELLES (J.). — Traitement de l'hypertension artérielle par la teinture de cratægus à haute dose, 211.
Conjonctivites (Sulfamidothiazol), 36.
Constipations chroniques (Yohimbine), 210.
COQUOIN-CARNOT (M.), 69.
Cortine de synthèse, 133.
COURTOIS (J.), 267.
COURTY (A.). — Injections de novocaïne dans le mésentère : test d'appréciation de l'état circulatoire des anses intestinales, 108.
COUSIN (D.), 267.
Crachats (Coupe sériée dans cancer bronchique), 268.
Cristal violet (Oxyurose : traitement par le), 65.
DECOURT (J.), VERLIAC (F.). — Éruptions érythémato-nodulaires et conjonctivites dues au sulfamidothiazol, 36.
DEGOS (I.), 140.
DELSAL (J.-L.), 236.
DEPARIS (M.). — Vitamine « E » et traitement de certaines affections neuromusculaires, 57.
DÉROT (M.), CANIVET (J.). — Maladies médicales des reins en 1944, 141.
— LAFOURCADE (L.). — La kératose blennorragique, 11.
DESANTI (E.), 4.
DESCOUS, 136.
DESRUELLES (J.), 195, 211.
Diabète sucré (Test insuline-glucose), 51, 84.
— et chirurgie, 247.
Diabétiques (Ictère des), 3.
DIEULAFÉ (R.). — Ostéite condensante et douloureuse du sésamoïde externe du pouce, 243.
Digitale (Intoxication — rythme cardiaque ; troubles), 95.
DI MATTEO (J.), 92.
Diphtérie, 111.
— (Anatoxine), 189.
— (Oreillettes : dissociation transitoire), 90.
— (Paralysie localisée et botulisme), 47.
— laryngée, 244.
— maligne (Traitement : cortine de synthèse), 133.
— Voy. *Vaccination associée.*
Doigts (Gangrène sénile), 1.
DONZELOT (E.), PLAS (F.). — Infarctus traumatique du myocarde, 99.
DOPTER (CH.). — Maladies infectieuses en 1944, 109.
DUFOUR (A.), 196.
— La tuberculose pubertaire d'Aschoff et les syndromes d'interférence de stades, 27.
DUPERRAT (B.), 105.
Électrocardiogramme (Système nerveux végétatif et), 164.
Électrocardiographie, 89.
Électro - encéphalographie (Neuro-psychiatrie et), 258.
Encéphale (Troubles circulatoires — novocaïne : injections), 136.
Encéphalopathies infantiles (Poussées), 197.
Endartérite minima des deux huméraux, 220.
Endocarde (Affections), 86.
Endocardite maligne (Syndrome d'Adams-Stokes), 86.
— — (Tétrade de Fallot et), 86.
Éosinophilie familiale, 267.
Érythémato-nodulaires (Sulfamidothiazol : éruptions), 36.
Érythrémie (Ankylostomothérapie), 209.
Érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale, 7.
Ésérine, 208.
Estomac (Cancers perforés en péritoine libre), 179.
— (Hernies diaphragmatiques : anémie), 64.
États typhoïdiques, 109.
FABRE (R.), 220.
— (L.). — Diphtérie laryngée, 244.
Faisceau de His-Tawara (Cœlothéliome), 85.
— — (Connections hautes), 85.
FAUVET (J.), 26.
Femme enceinte (Ration actuelle), 32.
Fer (Alimentation du nourrisson), 221.
FERROIR (J.). — Diabète et chirurgie, 247.
Fièvres éruptives, 110.
— typhoïde. Voy. *Typhoïde.*
FISCHGOLD (H.), 258.
FLAVIGNY, 220.
FLEURY (P.), 267.
Flutter auriculaire, 89.
Foie (Maladie glycogénique), 227.
Formule sanguine (1943), 50.
GALLAIS, 164.
Ganglions (Ponction), 76.
Gangrène sénile des doigts, 1.
GARNIER (Mlle), 12, 232.
GASTAUT (H.), 103.
Génétique (Tuberculose et), 21.
GIRAULD (A.), 217.
GIUDICELLI (R.), 137.
GOUNELLE (H.), VALLETTE (A.), MARCHE (J.). — La carotinémie et le rapport carotène/vitamine A chez le sujet normal et dans l'insuffisance hépatique, 160.
GOUVERNEUR (R.), 196.
Greffe bréphoplastique intraoculaire de la muqueuse gastrique chez la souris, 69.
GRELLETY-BOSVIEL (P.), 90.
GRISLAIN, 220.
GUILLAIN (G.), ROUZAUD (M.). — Arachnoïdomyélite infectieuse aiguë avec blocage complet du liquide céphalo-rachidien au début de l'affection, 157.
GUISEZ (J.). — Des sténoses graves non cancéreuses du tiers inférieur de l'œsophage, 74.
HARVIER (P.), ANTONELLI (J.), DI MATTEO (J.). — Thromboses vasculaires multiples et accidents cardio-pulmonaires dans une maladie de Vaquez, 92.
— LAMOTTE (M.), ROUAULT (G.). — Anurie traumatique, 147.
— PERRAULT (M.). — La thérapeutique en 1944, 205.
Hématémèses de la pyléphlébite tronculaire, 61.
Hématozoaire de Laveran (Coloration), 188.
Hémi-hyperhidrose faciale (Syphilis et), 1, 2.
Hémoptysie (Syphilis et), 1.
— foudroyantes, 22.
HEPP (J.). — Sur un point de la technique de l'amputation abdomino-périnéale du rectum sans abaissement, 186.
HERBEUVAL (R.), 266.
Hérédité (Transmissions monogénétiques), 13.
Hérédo-syphilis (Anémie érythroblastique et), 1.
Hernies diaphragmatiques de l'estomac (Anémie), 64.
Hormones sexuelles, 146.
Hypertension, 142.
— artérielle, 87.
— — (Teinture de cratægus), 211.
Hypertension artérielle maligne, 87.
— — permanente (Traitement — chirurgie), 87.
— solitaires (Traitement), 87.
Hypoglycémie de famine, 50.
— spontanées d'origine pancréatique, 53.
Hypophyse (Reins et), 146.
Ictère catarrhal (Syphilis héréditaire et), 131.
— des diabétiques, 3.
Iléus alimentaire, 71.
Infectieuses (Maladies) : complications (Syphilis et), 2.
— (— : hypochlorurémie et hypochlorurie), 140.
Insuffisance aortique (Souffle : phonocardiogramme), 88.
— cardiaque (Traitement : régime sec), 85.
— lipocaïque du pancréas, 245.
Insuline-glucose (Test dans le diabète sucré), 51, 84.
Intestin (Anses : état circulatoire ; test — injections mésentériques de novocaïne), 108.
Intoxication digitalique (Rythme cardiaque : troubles), 95.
Iodo-mercurate (Acide β-hydroxybutyrique et), 267.
IVERSEN (M.), 60.
JACQUOT (R.), 220, 267.
JACQUOT-ARMAND (Y.), 220, 267.
JANBON, CHAPTAL (J.), VEDEL (A.). — « Phase dite négative » après injection d'anatoxine diphtérique, 189.
JANOT (M.-M.), 266.
JAUSION (H.). — Agent de la maladie de Nicolas-Favre, 41.
JOURNE, 164.
Kératose blennorragique, 11.
KESE (GY.), 60.
KYRIS (S.), 220.
LACOMME, 32.
LAFONTAINE (E.), 38, 171.
LAFOURCADE (L.), 11.
Lait (Aliments économiseurs de), 221.
— (Sécrétion), 60.
— actinisé, 221.
LAMOTTE (M.), 147.
LANGE, 232.
LANGERON, 220.
Laparoscopie (Technique ; indications), 18.
LAURENT (P.), 65.
LAUTROP (H.), 140.
LAVAL (P.), 4.
LECLERCQ (J.), 38.
LÉGER, 220.
— (L.), GERMAIN (A.). — Extraction des calculs bas situés de l'uretère par voie vaginale, 250.
LEGRAND (R.), 211.
LÉHEUZEY (P.), 220.
LELONG (M.), ROSSIER (A.),

GARNIER (Mlle), LANGE, SOULIER. — Pleurésie purulente à staphylocoques chez le nourrisson de moins de 3 mois, 232.
LEMAIRE (A.), 220.
LE MELLETIER (J.), 236.
— Technique et indications de la laparoscopie, 18.
LENEZOWSKI (J.), 268.
Leptospiroses, 114.
LEREBOULLET (J.), ROGÉ (R.). — Chorée fibrillaire de Morvan, parenté avec l'acrodynie, 126.
— (P.), BARIÉTY (M.). LESOBRE (R.). — La tuberculose en 1944, 21.
— SAINT GIRONS (FR.). — Maladies des enfants en 1944, 221.
LERICHE, 220.
LESOBRE (R.), 21.
Leucémie (Myélome et), 33.
— aiguë monocytaire, 266.
LEVRAT (R.), 191.
LINGUETTE (M.), 168.
Lipides du sérum (Extraction : méthylal), 236.
Lithiase cholédocienne (Cholédoco-duodénostomie), 40, 76.
LOEPER (M.), CHASSAGNE (P.). — Antagonisme du syndrome cardio-vasculaire et du syndrome humoral dans la maladie d'Addison, 101.
LUST (M.). — L'agitation et l'insomnie du nouveau-né, 230.
Lymphogranulomatose. Voy. *Maladie de Nicolas-Favre.*
MACLOUF (A.-C.), 162.
MADSEN (H.), 140.
Maladies (Restrictions alimentaires — 1943 — et), 49.
— d'Addison (Syndromes cardio-vasculaire et humoral : antagonisme), 101.
— de Nicolas-Favre (Agent de la), 41.
— de Parkinson (Tabes et), 2.
— de Simmonds (Vitamines et), 60.
— de Vaquez (Thromboses vasculaires multiples et accidents cardio-pulmonaires), 92.
— — Voy. *Érythrémie.*
— des enfants (Revue), 221.
— infectieuses (Revue 1944), 109.
MALLET-GUY (P.), 40, 76, 132.
MANIOCALCO (G.), 188.
MARCHE (J.), 160.
MARCUSSEN (P.-V.), 60.
MARIN, 60.
MARION (P.), 132.
MARRET (G.), 267.
MARTIN (R.), SUREAU (B.). — La pénicilline et ses applications thérapeutiques, 115.
MARTIN (R.), VITTOZ (A.). — Diagnostic entre botulisme fruste et paralysie localisée de la diphtérie, 47.
MAURIAC (P.). — Augmentation paradoxale du poids des jeunes femmes en temps de restriction, 41.
MAY (R.-M.), COQUOIN-CARNOT (M.). — Greffe bréphoplastique intra-oculaire de la muqueuse gastrique chez la souris, 69.
Mélanoses de guerre. Voy. *Mélanose de Riehl.*
— de Riehl, 140.
Mélitococcies, 113.
MÉNARD (E.). — Ictère catarrhal prolongé et syphilis héréditaire, 131.
Méningococcies, 112.
Mésentère (Injections : novocaïne), 108.
Méthylal (Lipides du sérum : extraction par le), 236.
Microméthode J.-P. Soulier, 223.
MILIAN (G.). — Apoplexie séreuse syphilitique spontanée sans acte thérapeutique, 125.
— L'érythrodermie vésiculo-œdémateuse dite arsenicale est infectieuse, 7.
— La syphiligraphie en 1944, 1.
— PÉRIN. — Adénopathie sous - angulo - maxillaire. Tréponèmes sans chancre à la surface de l'amygdale, 131.
MINET (J.), WAREMBOURG (H.), LINGUETTE (M.). — Anasarque par colite ulcéreuse, 168.
MOUCHET (ALAIN). — Duodéno-pancréatectomie céphalique pour cancer de la tête du pancréas, 173.
— L'iléus alimentaire, occlusion d'actualité, 71.
MOUQUIN (M.), CATINAT (J.). — Anémie des hernies diaphragmatiques de l'estomac, 64.
MOURGUES (G. DE), 76.
MOURIQUAND (G.), WENGER (G.), BERTOYE (A.). — Maladie glycogénique du foie, 227.
MOUTIER, 132, 220.
Myélome (Leucémie et), 33.
Myocarde (Infarctus traumatique), 99.
— (Tuberculose), 86.
NABONNE (A.), 119.
Nanisme rénal (Troubles cardio-vasculaires), 85.
Néphrites, 143.
— aiguës (Radiologie cardio-aortique), 90.
— — (Syndrome cardio-vasculaire), 85.
Néphrose lipoïdique, 145.
Neuro-psychiatrie (Électro-encéphalographie et), 258.
Neuro-musculaires (Affections : traitement — Vitamine E), 57.
NICOLAS-FAVRE. Voy. *Maladie de...*
NORDENFELT (O.), 164.
Nourrissons (Alimentation), 221.
— (Pleurésie purulente staphylococcique), 232.
Nouveau-né (Agitation et insomnie), 230.
— (Syphilis virulente), 4.
Novocaïne (Injections mésentériques), 108.
— intraveineuse, 208.
Œdème aigu pulmonaire, 86.
— de dénutrition, 50.
— rénaux, 142.
Œsophage (Sténoses non cancéreuses du tiers inférieur), 74.
— (Varices), 220.
Opium français (Propriétés thérapeutiques), 137.
Oreillettes (Dissociation transitoire dans diphtérie), 90.
Ostéite du sésamoïde externe du pouce, 243.
Ostéopathies de famine, 50.
Ovariennes (Métastases) du cancer du sein, 105.
Oxyurose (Traitement : cristal violet), 65.
PAILLAS (J.-E.). — Formes neurologiques des staphylococcies, 198.
Pancréas (Cancer céphalique : duodénopancréatectomie), 173.
— (Insuffisance lipocaïque), 245.
Paralysie générale chez les Noirs d'Afrique, 164.
— réflexes par le « routage », 257.
Paraplégie en flexion post-typhoïdique, 103.
Parathyphoïde. Voy. *Vaccination associée.*
Parathyroïdes (Reins et), 146.
PATOIR (A.), 211.
PAYENNEVILLE (H.), 171.
Pénicilline, 115, 205.
Pénicillinothérapie, 165.
Péricarde (Affections), 87.
— (Frottements : phonocardiographie), 87.
Péricardite calcifiante (Péricardectomie), 87.
— myxœdémateuse, 87.
PÉRIN (L.), 131.
— LAFONTAINE (E.), PAYENNEVILLE (H.). — Un cas de mort après ingestion de sulfathiazol, 171.
— LECLERCQ (J.), LAFONTAINE (E.). — Aménorrhées syphilitiques, 38.
PERRAULT (M.), 205.
— BOVET (D.), PROGUET (P.). — Traitement de la maladie de Basedow par l'aminothiazol, 213.
Phosphore (Assimilation), 220.
PIGNOT (J.), 81.
Pilocarpine intraveineuse, 210.
Pleurésie purulente staphylococcique du nourrisson, 232.
Pleurétiques (Avenir), 29.
Pneumococcies, 113.
Poids (Augmentation paradoxale des jeunes femmes et restrictions), 41.
POINSO (R.), LAVAL (P.), DESANTI (E.). — Syphilis virulente du nouveau-né, 4.
Poliomyélite, 112.
— aiguë (État actuel), 81.
Polycythémie expérimentale (Thrombopénie), 60.
Ponction ganglionnaire, 76.
POPESCU (L.), 60.
Poumons (Gangrènes : chrysothérapie), 210.
Pression veineuse, 90.
Prothrombine (Dosage : microméthode), 233.
— sanguine (Dosage), 223.
PUECH (P.), BERNARD (P.). — Un cas d'avitaminose A spontanée, 158.
Punaises (Typhoïdes : propagation par les), 236.
Pyléphlébite tronculaire (Hématémèses), 61.
Pyurie amicrobienne, 154.
Queue de cheval (Tumeurs radiculaires : diagnostic précoce), 77.
RACHET (J.), BUSSON (A.), LAURENT (P.). — Le cristal violet dans le traitement de l'oxyurose, 65.
RAMBERT (P.), 51, 53, 84.
RAMON (G.). — Les anatoxines, 237.
— (Vaccin : formule nouvelle de), 121.
— Voy. *Vaccination associée.*
Ration alimentaire de la femme enceinte, 32.
— — équilibrées (Établissement), 32.
Réactions tuberculiniques, 224.
Rectum (Amputation abdomino-périnéale), 186.
REILLY, 220.
Reins (Hypophyse et), 146.
— (Maladies médicales : revue 1944), 141.
— (Parathyroïdes et), 146.
RÉMOND (A.), 258.
RENAULT (P.), 26.
Restriction (Poids : augmentation paradoxale des jeunes femmes et), 41.
— alimentaires (Maladies en période — 1943 — de), 49.
Rétention d'urine nerveuse (Ésérine), 208.
Revue annuelle, 1, 21, 49, 85, 109, 141, 205, 221, 253.
REYJAL, 164.
RIEHL (Mélanose de). Voy. *Mélanose.*

RIMBAUD (P.), BRUNEL, DESCOUS. — Traitement des troubles circulatoires encéphaliques par les injections intracarotidiennes et intraveineuses de novocaïne, 136.
ROGÉ (R.), 126.
ROGER (H.), GASTAUT (H.). — Paraplégie en flexion post-typhoïdique par polymyosite rétractile d'origine encéphalique, 103.
— SEILLON (Mlle C.). — Poussées évolutives tardives des encéphalopathies infantiles, 197.
ROSSIER (A.). 232.
ROUAULT (G.), 147.
ROUZAUD (M.), 157.
RUDLER (J.-C.). — Cancers de l'estomac perforés en péritoine libre, 179.
RYCKEWAERT, 77.
Rythme cardiaque (Troubles), 89.
SAINT GIRONS (FR.), 221.
Sang (Formule : 1943), 50.
Scarlatine (Contagion), 80.
— (Pronostic), 170.
SCHAEFFER (H.), 253.
— ROSSERT. — Zona dissocié de la VIIIe paire, de la Ve paire et du ganglion géniculé, 264.
Sécrétion lactée (en dehors grossesse), 60.
SÉDAILLAN (P.), TOURNOUX (P.). — Traitement de la diphtérie maligne par la cortine de synthèse, 133.
SEILLON (Mlle C.), 197.
Sein (Cancer : métastases ovariennes), 105.
SENDRAIL (M.), BAZEX (A.). — L'insuffisance lipocaïque du pancréas, 245.
Sérum (Lipides : extraction — méthylal), 236.
Sésamoïde externe du pouce (Ostéite), 243.
SÈZE (S. DE), RYCKEWAERT, ALLOITEAU. — Diagnostic précoce des tumeurs radiculaires de la queue de cheval, 77.
SIFFERLEN (J.), 236.
SIGUIER (F.), GIUDICELLI (R.), VIGNERON (M.). — Propriétés thérapeutiques de l' « opium français », 137.
SIGUIER (F.), TRICOT (R.), GIRAULD (A.). — Réactions méningées du 9e jour au cours de la sulfamidothérapie générale, 217.
SIMMONDS. Voy. *Maladie de...*
SOHIER (R.). — Vaccination associée antityphoparathyphoïdique, antidiphtérique, antitétanique chez l'enfant, 121.
SOULIER (J.-P.), 232.
— Microméthode de dosage de la prothrombine, 233.
SOUPAULT (R.), DUPERRAT (B.), BÉNASSY (J.). — Métastases ovariennes du cancer du sein, 105.
Sphincter d'Oddi (Incontinence), 132.
Staphylococcies, 113.
— (Formes neurologiques), 198.
Sténose mitrale (Mutations et glucose), 86.
Streptocoque hémolytique (Scarlatine : contagion et), 80.
Substance antimicrobienne d'origine fongique, 266.
Sulfamidophlycténie, 195.
Sulfamidothérapie (Réactions méningées du 9e jour), 217.
Sulfamidothiazol (Accidents par), 36.
Sulfathiazol (Ingestion : mort), 171.
SUREAU (B.), 115.
Surrénale (Résection), 87.
Syndrome d'Adie, 2.
— de Wolff - Parkinson - White, 89.
— extra-rénaux (Insuffisance fonctionnelle), 143.
— infundibulo - pulmonaire, 88.
— urinaire, 141.
Syphiligraphie (Revue annuelle), 1.
Syphilis (Aménorrhées), 38.
— (— de guerre et), 3.
— (Bilan pathologique), 164.
— (Cancer et), 3.
— (Hémoptysie et), 1.
— (Prophylaxie), 219.
— acquise, 1.
— anale (Contracture sphinctérienne pseudo-fissuraire et), 1.
— du nouveau-né, 4.
Syphilis héréditaire, 1.
— — (Ictère catarrhal et), 131.
— septicémique, 4.
Syphilitique (Apoplexie séreuse), 125.
Système nerveux (Activités bio-électriques), 257.
Tabes (Maladie de Parkinson et), 2.
Test insuline-glucose dans le diabète sucré, 51, 84.
Tétanos. Voy. *Vaccination associée.*
Thérapeutique (Revue annuelle), 205.
Thrombopénie (Polycythémie expérimentale et), 60.
Thrombo-phlébites infectieuses (Mécanisme), 220.
Thyréotoxicoses (Traitement), 202.
Tilleul (Action cardio-vasculaire), 60.
TOURAINE, 164.
TRICOT (R.), 217.
TROISIER (J.), 236.
Trou occipital (Tumeurs), 253.
Tuberculine (Réactions éclipsées ou retardées chez enfant tuberculeux), 31.
Tuberculiniques (Réactions), 224.
Tuberculose (Cavernes), 22.
— (Évolution 1940-1944), 26.
— (Génétique et), 21.
— (Hémoptysies), 22.
— (Lutte antituberculeuse), 24.
— (Revue annuelle), 21.
— (Thérapeutique), 23.
— (Vaccination B.C.G.), 32.
— (— : voies respiratoires), 236.
— infantile (Réactions tuberculine éclipsées), 31.
— pubertaire d'Aschoff, 27.
Tumeurs radiculaires de la queue de cheval (Diagnostic précoce), 77.
TURIAF (T.-J.). — Maladies en période de restrictions alimentaires (1943), 49.
Typhoïdes (Maladies) ; propagation : punaises, 236.
— (Séro-diagnostic qualitatif), 191.
— (Vaccination), 119.
Typhoïdiques (États), 109.
Typhus exanthématique, 114.
Uretère (Calculs bas : extraction par voie vaginale), 250.
— (Sections accidentelles), 196.
Urinaire (Syndrome), 141.
Urticaire (Éruption intragastrique), 132.
Utérus (Perforation : opération conservatrice), 268.
Vaccin (Formule nouvelle de Ramon). Voy. *Vaccination associée.*
Vaccinations (Complications : syphilis et), 2.
— antityphoïde, 119.
— associée antityphoparathyphoïdique, antidiphtérique, antitétanique chez l'enfant, 121.
— par le B.C.G., 226.
VALLETTE (A.), 160.
VAN OYE (G.-C.), 236.
Vaso - constrictives (Substances), 87.
VEDEL (A.), 189.
Veines (Pression et circulation de retour), 90.
VERLIAC (F.), 36.
VIGNERON (M.), 137.
VILLARET (M.), 220.
— BOUCOMONT (R.). — Cardiologie et appareil circulatoire en 1944, 85.
— GRELLETY-BOSVIEL (P.). — Acquisitions récentes sur la pression veineuse et la circulation de retour, 90.
VIOLLE (H.), NABONNE (A.). — Vaccination antityphoïdique en face des découvertes récentes, 119.
Virus lymphogranulomateux, 41.
Vitamine E (Affections neuro-musculaires : traitement et), 57.
Vitiligo (Syphilis et), 1.
VITTOZ (A.), 47.
WAREMBOURG (H.), 168.
— DESRUELLES. — Sulfamido-phlycténie, 195.
WENGER (G.), 227.
Yohimbine, 210.
Zona (Novocaïne intraveineuse), 208.
— (Antihistaminiques de synthèse), 208.
— dissocié de la VIIIe paire, de la Ve paire et du ganglion géniculé, 264.

REVUE ANNUELLE

LA SYPHILIGRAPHIE EN 1944

PAR

G. MILIAN

SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

Poinso, Laval et Desante ont rapporté à la *Société de médecine de Marseille* (23 juin 1943) un cas de septicémie syphilitique chez un nouveau-né, mort à vingt-deux jours, avec syphilides cutanéo-muqueuses, gros foie, grosse rate, ascite. Tous les viscères étaient criblés de gommes miliaires.

De semblables faits nous font voir que, chez l'homme, le tréponème peut être aussi répandu et en abondance extraordinaire que chez la souris, et nous font comprendre l'extraordinaire diffusion de symptômes qu'on peut observer chez les syphilitiques.

Anémie avec érythroblastose chez le nourrisson et hérédo-syphilis. — Raoul Perrot a rapporté quatre cas de cette variété d'anémie dans lesquels aucun traitement symptomatique anti-anémique : extraits hépatiques, transfusions, fer, vitamine C, vitamine B, n'a guéri le syndrome, alors que le traitement spécifique a amené la guérison.

Il s'agissait dans deux cas d'enfants normaux d'apparence, mais débiles, de 1 800 grammes l'un, l'autre de 2 600. L'anémie est apparue entre sept semaines et trois mois. Dans les quatre cas le Bordet-Wassermann était négatif dans le sang des enfants. Dans 3 cas sur 4, il y avait grosse rate, et en outre deux fois hépatomégalie.

Les *hématies* ont tombé à 1 800 000, avec anisocytose. Les *leucocytes* variaient entre 15 000 et 27 000 ; polynucléose, quelques myélocytes, 2 à 5 p. 100. Les hématies nucléées variaient de 5 à 38 p. 100 leucocytes. Le *myélogramme* donnait une réaction érythroblastique de 24 à 39 p. 100. Les nourrissons ont souvent des hématies nucléées dans le sang, mais rarement au-dessus de 3 à 4 p. 100 (*Bulletin médical*, 15 mars 1943, p. 89).

Cooley, qui a individualisé l'anémie à érythroblastes (*Forschritt auf dem Gebiete der Rœntgen sthralen*. vol. LXIV, fas. v, novembre 1941) sur des enfants émigrés italiens comme maladie héréditaire et raciale, n'a pas invoqué l'étiologie syphilitique, La splénectomie, la transfusion sanguine, la rœntgenthérapie sont les seules médications conseillées par les médecins étrangers pour ces anémies.

SYPHILIS ACQUISE

Touraine, Caldier et Mlle Saulnier ont montré à la *Société de dermatologie* (13 avril 1943, p. 175), un *enfant* de quatre ans *atteint d'un chancre syphilitique de l'amygdale*, avec tréponèmes et sérologie encore négative. La contagion est due aux parents, qui embrassaient l'enfant sur la bouche fréquemment : la mère, âgée de vingt-sept ans, avait, à l'époque, une syphilide pigmentaire du cou et avait présenté un chancre de la lèvre supérieure six mois auparavant. Le père, âgé de trente ans, était atteint de roséole et de plaques muqueuses amygdaliennes, le tout consécutif à un chancre syphilitique de la lèvre inférieure cicatrisé à ce moment, mais qui était en activité trois semaines auparavant.

Hissard, Letailleur et Mlle Riby ont publié dans la *Gazette médicale de France*, décembre 1943, un cas d'irido-choroïdo-cyclite syphilitique secondaire grave, rebelle au traitement antisyphilitique, guérie par l'impaludation.

Un homme de quarante-deux ans, trois semaines après une série de novar (8gr,10) pour chancre syphilitique et roséole, présente une irido-choroïdo-cyclite bilatérale, et n'y voit plus pour travailler. Outre un traitement local, il reçoit une nouvelle série de novar et 1 centigramme de cyanure *pro die* pendant deux mois. Guérison.

Rechute deux mois après. Le cyanure de mercure est repris pendant trois mois. L'état reste stationnaire.

Impaludation le 8 décembre : huit accès à 40°. Après le quatrième accès, paupières et conjonctives moins enflammées. Retour modéré de la vision. Reprise du novar le 1er février. Le 10, le malade peut écrire. Après deux séries de novar, la vue est redevenue normale et la sérologie est négative.

Hémoptysie essentielle et syphilis. — Milian a rapporté à l'Académie de médecine (26 janvier 1943) cinq observations calquées les unes sur les autres : hommes mûrs, syphilitiques de vieille date, à syphilis rebelle, à accidents récidivants, qui font subitement un jour, sans symptôme avertisseur, une hémoptysie d'intensité moyenne sans fièvre ni symptômes généraux. L'hémoptysie dure quelques heures et guérit rapidement sans laisser de traces, non sans avoir semé une grande inquiétude chez le malade et dans son entourage. On ne trouve chez eux aucun antécédent tuberculeux. Tout le monde craint un début de tuberculose. Et pourtant l'auscultation ne révèle aucun signe pulmonaire anormal, il n'y a aucun bacille dans les crachats. La radioscopie et la radiographie montrent l'intégrité du parenchyme pulmonaire.

Il est donc nécessaire, en présence d'une *hémoptysie essentielle*, de rechercher avec soin la syphilis acquise ou héréditaire, dont elle semble constituer un véritable stigmate. Elle peut même suffire à elle seule pour faire penser à cette maladie et instituer un traitement prophylactique à la fois de celle-ci et de l'accident.

Maurice Perrin (*Société de médecine de Nancy*, juin 1943) a traité par le traitement antisyphilitique une femme de soixante-treize ans atteinte de **gangrène « sénile » des doigts**. Six doigts étaient atteints de gangrène sèche à allure d'artérite oblitérante banale. Malgré l'absence apparente de tout antécédent syphilitique, un traitement antisyphilitique qui s'accordait avec une sérologie positive amena rapidement la limitation des lésions et leur cicatrisation.

Contracture sphinctérienne pseudo-fissuraire et syphilis anale. — MM. Lambling et Soulard rapportent l'observation d'un jeune homme qui présentait un syndrome fissuraire avec contracture sphinctérienne intense sans lésion anale décelable, mais adénopathie inguinale unilatérale. Deux injections périanales d'huile anesthésique n'amenèrent aucune amélioration, pas plus que des séances de haute fréquence. Deux réactions de Wassermann furent négatives. Ce ne fut que la troisième réaction qui montra la nature syphilitique des accidents, en même temps qu'une roséole apparaissait (*Société de gastro-entérologie*, 5 juillet 1934).

L'étiologie syphilitique du vitiligo est rappelée par M. Poinso au Comité médical des Bouches-du-Rhône du 2 avril 1943. Sur 8 malades observés en treize ans, 4 étaient syphilitiques acquis et 4 hérédo-syphilitiques. La syphilis en est la cause directe, supérieure à toute cause hépatique ou endocrinienne.

Au Comité médical des Bouches-du-Rhône, Vaillas rapporte l'observation d'un homme de soixante-dix ans chez qui survenait depuis un an un **myxœdème typique** avec métabolisme basal abaissé. Il existe une gomme du corps thyroïde qui guérit par le traitement. Le myxœdème disparut rapidement par l'extrait thyroïdien.

Hémi-hyperhidrose faciale chez un syphilitique congénital. — M. Touraine rapporte l'histoire d'un sujet

de vingt-neuf ans qui, depuis deux ans, présente des crises sudorales le jour ou la nuit, au repos comme à l'effort, au calme comme à l'émotion, fines gouttelettes, puis sueurs abondantes d'abord sur le front, puis les joues, puis les tempes, enfin le cou, la nuque, la région claviculaire et jusqu'au troisième espace intercostal exactement sur le côté gauche. Durée deux ou trois heures. Bordet-Wassermann +++.

Milian, à ce propos, rapporte qu'il a vu souvent des troubles de la sudation chez les syphilitiques, particulièrement chez les tabétiques. Une femme atteinte de syphilis secondaire a présenté une sudation abondante des pieds et des mains en même temps que ses accidents cutanéo-muqueux; cela guérit par le traitement. Une autre malade présenta des accidents analogues dans les mêmes conditions. Elle fit au 914 une crise nitritoïde, ce qui montrait la participation du sympathique. Or le traitement au cyanure, qui remplaça le 914, guérit la sudation et la crise nitritoïde.

Dereux (de Lille) apporte une observation de **syndrome d'Adie** dont la nature syphilitique est incontestable (*Société médicale des hôpitaux*, 16 avril 1943, p. 178).

Le syndrome est au complet : phénomène de la pupille tonique avec abolition des réflexes tendineux. Syphilis certaine : Hecht +++ dans le sang ; hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien ; influence favorable du traitement bismuthique sur les douleurs de type fulgurant. Mais il admet que d'autres cas de ce syndrome relèvent d'une autre étiologie.

Étiologie des cirrhoses. — Castaigne considère que la *cirrhose atrophique avec ascite* de Laennec n'est ni tuberculeuse ni syphilitique, mais de nature alcoolique, bien qu'on n'ait jamais pu reproduire expérimentalement cette altération hépatique par l'alcool. Il tire un argument nouveau en faveur de cette opinion dans le fait que cette cirrhose a diminué depuis le régime des restrictions dans la proportion de 10 à 1.

Par contre, il pense que la *cirrhose hypertrophique avec ictère permanent* est de nature syphilitique. Il se base sur le fait que cette cirrhose a considérablement diminué depuis une vingtaine d'années, également dans la proportion de 10 à 1 d'après sa statistique. Cette diminution serait en rapport avec la meilleure prophylaxie et le meilleur traitement actuel de la syphilis, de la même façon qu'on voit aujourd'hui diminuer le nombre des tabes pour une raison identique. Il a d'ailleurs publié des observations de cirrhoses hypertrophiques avec ictère permanent faisant suite d'une façon indubitable à des accidents secondaires de la syphilis sur le foie (*Revue médicale française*, janvier 1943, p. 3).

Roger, Boudouresques et Mouren (de Marseille) ont vu coexister chez plusieurs malades la **maladie de Parkinson et le tabes,** maladies de symptomatologie si opposée, l'une caractérisée surtout par l'hypertonie et l'autre par l'hypotonie musculaire et tissulaire.

Plusieurs théories expliquent cette association : 1° affection purement syphilitique, le tréponème se localisant aux cordons postérieurs pour les symptômes tabétiques, au corps strié pour le syndrome parkinsonien, le plus souvent hémiplégique ; 2° infection à virus neurotrope de type encéphalitique réalisant à la fois les deux syndromes ; 3° syndrome ni syphilitique ni encéphalitique, décrit par Wertheim-Salomonson sous le nom de dromoparalysie tabétiforme, dont la lésion primordiale serait une sclérose périvasculaire des vaisseaux des cordons postérieurs, des corps striés et de la région hypothalamique ; 4° dualité des manifestations parkinsoniennes et tabétiques, les premières en rapport avec le virus névraxitique et les secondes avec la syphilis.

Les hypothèses 1 et 4 sont les plus vraisemblables et surtout les plus ordinairement rencontrées, car l'évolution des lésions permet d'en faire la discrimination.

Les complications rares des maladies infectieuses et des vaccinations sont souvent dues à la syphilis (Milian, *Société médicale des hôpitaux*, Érythrodermie et biotropisme, 6 novembre 1942). — Parmi ces éveils provoqués par les maladies infectieuses, celui de la *syphilis* est un des plus fréquents, étant donnée la fréquence de la syphilis occulte, que fait comprendre l'extraordinaire abondance de syphilis fraîches que la France récolte chaque année.

De l'étude des statistiques des dispensaires et hôpitaux de France, il résulte que les syphilis nouvelles (chancre et accidents secondaires contagieux) s'observent chez environ 100 000 personnes par an, soit 1 million en dix ans, ce qui est énorme sur une population de 40 000 000 d'habitants, sujets à la période sexuelle la plus active, puisqu'il s'agit dans la majeure partie des cas de sujets de vingt à quarante ans. On peut se rendre compte, d'après ce chiffre, de la quantité d'hérédo-syphilitiques évidents ou occultes mis au monde par une pareille quantité d'individus porteurs de tréponèmes.

Cette syphilis latente peut apparaître sous les visages les plus divers à l'occasion de facteurs multiples : froid, soleil, rayons X, rayons ultra-violets, etc., mais surtout à l'occasion de maladies infectieuses. Il faut toujours s'en défier en présence des complications rares des maladies infectieuses, surtout si le symptôme survenant est un accident usuel de la syphilis.

Pour la *fièvre typhoïde*, par exemple, l'ostéite et l'artérite classiquement attribuées au bacille d'Eberth sont fréquemment sinon toujours le fait du tréponème. L'ostéite dite typhique a tous les caractères de l'ostéite syphilitique : douleurs nocturnes, périostose clinique et radiologique, siège habituel au tibia, l'os aimé de la syphilis, etc.

Un médecin que j'avais soigné de la syphilis m'amena un jour sa femme, convalescente de fièvre typhoïde. Elle avait des douleurs osseuses du crâne terribles, qu'on attribuait à l'ostéite typhique, et l'on parlait de la trépaner. L'ostéite du pariétal avait tous les caractères d'une ostéite syphilitique ; il suffit de quelques injections d'huile grise, et elle guérit sans trépanation.

On a trouvé, il est vrai, le *bacille d'Eberth dans la moelle osseuse* de ces ostéites. Mais cela n'a rien d'étonnant dans une maladie septicémique comme est la fièvre typhoïde. Et M. Debré et ses collaborateurs n'ont-ils pas trouvé 7 fois sur 7 le bacille d'Eberth dans la moelle osseuse des typhiques (*Société médicale des hôpitaux*, 13 décembre 1935).

Mêmes réflexions pour l'artérite typhique, qui peut se traduire par une hémiplégie ou une gangrène des membres inférieurs.

Même remarque pour les *maladies éruptives* comme la rougeole ou la varicelle, cette dernière particulièrement, où les complications nerveuses sont fréquentes, son virus ayant sans doute une affinité biotropique pour le tréponème. Ainsi un syndrome cérébelleux complet survenu dans le décours de la varicelle s'était développé chez une petite fille de neuf ans dont la mère avait une glossite scléreuse syphilitique.

Même remarque sur les *complications des vaccinations*. Les vaccinations de tous ordres, aujourd'hui très répandues, ont forcément des rançons biotropiques, infectieuses, aiguës ou syphilitiques.

Le D[r] Périn a rapporté le cas d'un soldat atteint d'une irido-choroïdite syphilitique à l'occasion du vaccin TAB. Le soldat voulait des dommages et intérêts, car il accusait le vaccin. Le mercure le débouta de sa demande.

L'*albuminurie* est assez fréquemment observée au cours

des vaccinations. Elle est usuellement biotropique syphilitique chez des enfants hérédo-syphilitiques. Il est nécessaire de rechercher cette étiologie dans toute albuminurie vaccinale.

Tout phénomène pathologique qui se déclare après les vaccinations, s'il est fébrile, doit faire penser à l'éveil d'une infection biotropique microbienne ; s'il est viscéral non fébrile à un éveil de syphilis.

MM. Lenègre et Hazim ont, sur vingt observations **d'aortite syphilitique** (*Société de cardiologie*, 16 mai 1943), constaté anatomiquement l'épaississement parfois considérable des parois aortiques, et comme conséquence la sténose coronaire limitée à l'orifice de l'artère et la sigmoïdite syphilitique (18 fois sur 20) qui a comme conséquences la disjonction avec écartement des commissures valvulaires et l'épaississement en forme de corde ou de lèvre du bord libre des sigmoïdes. Il n'y a jamais de sténose orificielle. Microscopiquement les lésions inflammatoires irritatives voisinent dans l'adventice avec les fibres nerveuses sympathiques périaortiques.

Les lésions cardiaques, souvent intenses, ne sont pas spécifiques : myocarde pâle et exsangue, avec cœur relativement petit ; ischémies par occlusion ostiale (d'où mort et mort subite) ; myocarde œdémateux ou congestif avec cœur volumineux dans le cas d'insuffisance ventriculaire progressive.

Les réactions spécifiques proprement dites sont absentes dans le myocarde (gommes, etc.). De là, d'après ces auteurs, la résistance des myocardites malgré l'aortite syphilitique au traitement spécifique.

Rapport syphilis-cancer. — Bessemans et Maisin (1) ont étudié expérimentalement sur la souris le rapport syphilis-cancer. Essayant de provoquer le cancer chez la souris syphilisée par les applications de benzène-pyrène ou de méthylcholanthrène, sur une série de recherches portant sur 176 sujets d'épreuve et 190 témoins, ils n'ont pas constaté que le cancer expérimental soit plus fréquent chez les souris syphilisées que chez les souris témoins.

Comme le cancer est plus fréquent chez l'homme syphilitique, comme d'autre part le lapin syphilisé est plus réceptif au cancer expérimental, il semble, d'après lui, que la souris syphilisée ne présente pas la même aptitude cancérigène que l'homme et le lapin.

L'ictère chez les diabétiques. — L'ictère s'observe avec une assez grande fréquence chez les diabétiques, et le professeur agrégé Boulin a pu rencontrer sept cas de cette association en un an, dans son service de l'hôpital Saint-Antoine (2). Des auteurs étrangers, qui, les premiers, ont noté cette association, en ont rapporté de nombreux exemples. (Dibold, Steinitz, Prigel et Wagner, etc., Ducas et Uhry les premiers en France.)

Dans les cas de Boulin, *ictère catarrhal* 5 fois sur 7 ; ailleurs : *hépatomégalie* souvent antérieure à l'ictère, très importante et lui survivant ou guérissant ; cholémie et rétention saline; ictère le plus souvent *apyrétique*. Cette hépatomégalie serait due, pour les uns, à la surcharge glycogénique ; pour les autres, à une diminution du glycogène et à la surcharge graisseuse.

Le *diabète* est tantôt antérieur, tantôt postérieur à l'ictère. Il apparut deux mois après la guérison de l'ictère chez une jeune fille de quinze ans, dans un cas de Boulin. Quand il est antérieur, il est généralement aggravé par l'apparition de l'ictère dans un cas de Gottstein, où l'on dut reprendre le traitement insulinique qu'on avait pu abandonner ; dans deux cas de Lunde où il y eut mort par coma ; aggravation définitive dans cinq observations.

Dans un cas, au contraire, il y eut amélioration du métabolisme des sucres.

Dans un cas de Radvan, l'atteinte du pancréas fut invoquée.

On voit, par ce résumé, combien l'*interdépendance des deux symptômes*, ictérique et diabétique, *est peu démontrée* ; l'observation de Boulin est particulièrement suggestive : le diabète apparaît deux mois après la guérison de l'ictère.

L'*étiologie* invoquée par les auteurs est protéiforme : le diabète joue un rôle favorisant des infections hépatiques, la *spirochétose* en particulier, dont un cas a pu être démontré (Uhry), épidémies d'ictère, colibacillose, etc...

En un mot, interdépendance de l'ictère et du diabète, nature infectieuse aiguë de l'ictère, à part le cas de spirochétose d'Uhry, sont loin d'être démontrées. Il y a seulement *fréquence d'évolution simultanée chez un même sujet d'ictère et de diabète.*

Les auteurs ont tous négligé le *facteur syphilis*, auquel ils auraient pu au moins penser pour les raisons suivantes. Voir à ce sujet la thèse de notre ancien interne, Lafourcade (*Le diabète par syphilis acquise*, Paris, 1928). Le *diabète* est usuellement de nature syphilitique ; l'*ictère* est également usuellement de nature syphilitique. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que les deux symptômes soient réunis. Il est possible que des ictères infectieux se rencontrent chez des diabétiques. Il n'y a aucune raison, au contraire, pour qu'ils en soient exempts. Mais les cas rapportés par les auteurs : *ictère à type d'ictère dit catarrhal, apyrétique avec gros foie*, réalisent le type clinique habituel de l'ictère syphilitique, surtout lorsque l'hépatomégalie persiste et survit à l'ictère.

Tout ictère apyrétique, sans symptômes gastro-intestinaux, avec augmentation de volume du foie, et surtout s'il s'y ajoute hypertrophie de la rate, qui ne reconnaît pas une étiologie nette relève presque certainement d'une hépatite syphilitique (3).

Les aménorrhées dites de guerre et la syphilis. — Les journées gynécologiques de Paris (26-27 juin 1943).

Il paraît, d'après les gynécologues, que la guerre a eu une influence désastreuse sur la menstruation : insuffisance alimentaire, changement de climat, émotions, etc. Si ces raisons peuvent être invoquées par les gynécologues, ils me paraissent avoir oublié le facteur tréponème, qui joue un grand rôle. Il a été méconnu dans une communication intitulée « Syphilis acquise et aménorrhée par incarcération », car cette communication retient l'incarcération et non la syphilis. Sur 61 femmes hospitalisées dans un *service spécial* pour syphilis primaire ou secondaire, et qui étaient antérieurement bien réglées et sans passé pathologique, 32, soit une proportion de 52 p. 100, sont devenues aménorrhéiques dans le délai très court de un à trois mois ; 21 le premier mois. Nous avons montré, il y a longtemps déjà, le rôle de la syphilis secondaire dans la production de l'aménorrhée. Le traitement antisyphilitique ramène rapidement le cours des règles.

(La suite dans un prochain numéro.)

(1) BESSEMANS et MAISIN, *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1940-1941, n° 3, p. 275.

(2) L'ictère chez les diabétiques (*Revue médicale française*, juin 1943, p. 83).

(3) MILIAN, Ictère sans cause et syphilis (*Revue française de dermatologie et de syphiligraphie*, novembre 1928, p. 554).

SYPHILIS VIRULENTE DU NOUVEAU-NÉ (SYPHILIS SEPTICÉMIQUE) ÉTUDE CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE

PAR

MM. R. POINSO, P. LAVAL et E. DESANTI (Marseille).

Nous apportons l'histoire d'un enfant de trois semaines qui est venu mourir dans notre service d'une syphilis héréditaire précoce à manifestations cutanées et viscérales. Les anamnestiques, l'aspect clinique et surtout les documents histologiques forment un faisceau de preuves qu'il nous a paru intéressant de réunir. Il faut, en effet, marquer la rareté actuelle de ces formes de l'infection hérédo-tréponémique : on peut dire qu'elles ont pratiquement disparu depuis que l'on soigne la syphilis par les méthodes modernes. Mais, si elle est mal traitée ou négligée, la spécificité virulente de la mère se transmet selon le mode majeur à l'enfant et détermine parfois une véritable septicémie, comme dans le cas que nous relatons ici.

Giov... Marcel, âgé de dix-sept jours, entre dans notre service le 4 février 1943. La veille, sa mère est allée consulter un médecin parce qu'elle s'inquiète de voir la plaie ombilicale de son fils incomplètement cicatrisée, et l'hospitalisation est décidée. L'interrogatoire de la mère nous permet de rétablir ainsi la succession des accidents qui ont précédé l'entrée du malade à l'hôpital : deux jours après la naissance apparaissent de petites plaques et des bulles aux pieds et aux mains, puis l'éruption se généralise à tout le corps. Depuis six à sept jours la mère remarque que l'abdomen de l'enfant augmente de volume. On se rappelle, d'autre part, que la plaie ombilicale est toujours suintante et sanguinolente. Ajoutons que l'enfant crie sans cesse depuis deux jours.

La grossesse a été normale, l'accouchement s'est passé sans incidents, mais il aurait été un peu prématuré ; le poids à la naissance était de 3 kilos ; le placenta ne semble pas avoir été pesé. Pas d'ictère prolongé, le cordon est tombé au quatrième jour.

L'enfant est nourri au sein.

L'enquête sur les antécédents de ce bébé va nous révéler un fait capital : deux premières grossesses (enfants ayant actuellement six et huit ans, en bonne santé), puis un avortement de trois mois et enfin notre petit malade. Le père nous apprend qu'en 1939, c'est-à-dire avant la troisième grossesse de sa femme, il a contracté la syphilis, pour laquelle il n'a reçu en tout et pour tout qu'une série d'injections de bismuth. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht se sont montrées fortement positives chez la mère ; négatives chez le père, dans notre service.

L'examen montre qu'il s'agit d'un enfant hypotrophique (perte de poids de 350 grammes en cinq jours d'hospitalisation) ; le facies est celui d'un « petit vieux ». Sur tout le corps on retrouve des syphilides nettes, de teinte cuivrée, avec une collerette de Biett, parfois suintantes ; elles prédominent sur les membres inférieurs et le pourtour de la bouche et sous les narines (fissure très visible à la partie interne d'une narine). Autour de l'anus, des éléments érosifs suintants s'intriquent avec de l'érythème. L'abdomen est tendu, en obusier ; les veines sont distendues, très visibles. La rate est très grosse, on accroche nettement son bord inférieur dur bien au-dessous du rebord costal. Le foie est gros, mais on ne peut nettement le délimiter. L'ombilic déplissé est le siège d'une petite ulcération torpide et suintante. Une ponction de la base de l'ombilic ramène un liquide citrin. Les autres appareils paraissent indemnes.

Malgré la mise en œuvre d'un traitement par frictions mercurielles et injection de sulfarsénol à 3 milligrammes, la mort se produit le cinquième jour de l'hospitalisation dans la torpeur, sans incident notable, vingt-trois jours après la naissance.

Le **contrôle nécropsique** montre : 1° à l'ouverture de l'abdomen, 200 centimètres cubes environ de liquide d'ascite hémorragique, et, à l'ouverture du thorax, un petit épanchement pleural bilatéral ; 2° à l'examen des viscères : foie hypertrophié (300 grammes) ; de couleur chamois, il occupe une grande partie de la cavité abdominale ; sa face supérieure montre une large plaque blanchâtre de périhépatite. La rate (50 grammes) est recouverte de fins et discrets placards de périsplénite. Les surrénales sont grosses.

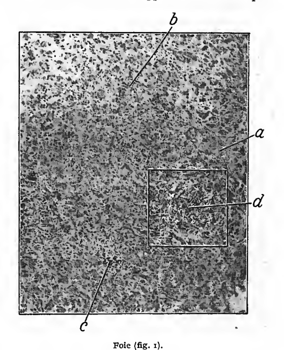
Sur un frottis de pulpe hépatique, un examen microscopique met en évidence un unique tréponème (Fontana-Tribondeau).

L'**examen anatomo-pathologique** montre une syphilis viscérale diffuse entraînant par endroits l'apparition de nombreuses gommes miliaires et d'une manière générale une réaction importante du tissu réticulo-endothélial, avec sclérose collagéno-fibroblastique très étendue.

Cet examen histologique (fig. 1 à 4) révèle les lésions classiques de l'hérédo-syphilis septicémique ou maligne, caractérisées par leur abondance et leur généralisation. Voici d'ailleurs les constatations que nous avons faites :

Le **parenchyme hépatique** (fig. 1 à 2 *bis*) est profondément remanié par :

1° *Des lésions de sclérose*. — La capsule de Glisson est épaissie avec fibrose étendue. On note une hyperplasie très marquée des cellules de Küpffer avec fibrose du pro-

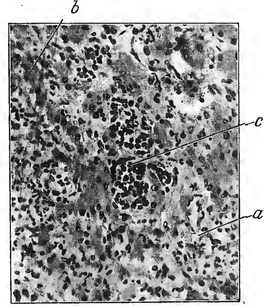


Foie (fig. 1).

a. Sclérose collagène dense dissociant les travées hépatiques : « foie silex ».
b. Travées de Remack dissociées.
c. Nodule d'érythroblastose (cf. microphoto II).
d. Gomme miliaire (cf. microphoto II *bis*).

toplasme et plages denses de sclérose collagène qui enserrent les travées de Remack.

Au niveau des espaces portes, la sclérose collagène s'étend en plages insulaires souvent très étendues.



Foie (fig. 2).

a. Hyperplasie du tissu conjonctif étouffant les travées hépatiques « foie silex » avec nombreuses cellules inflammatoires (polynucléaires)
b. Travées hépatiques.
c. Ilot hématopoiétique riche en érythroblastes, à ne pas confondre avec une gomme miliaire au faible grossissement.

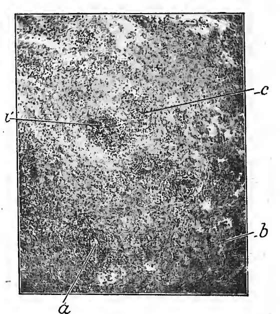
Foie (fig. 2 *bis*).

a. Gomme miliaire à un fort grossissement.
b. Nécrose centrale.
c. Éléments lymphocyto-plasmocytaires.
d. Sclérose et fibrose conjonctive.
e. Travées de Remack enserrées dans la fibrose.

Les parois des vaisseaux, tant au niveau des rameaux artériels que des veines portes et sus-hépatiques, sont très épaissies par un processus de sclérose hyaline. Les lésions de panthélite avec endothélite oblitérante sont constantes.

2° *Des lésions inflammatoires.* — On rencontre disséminés dans le parenchyme hépatique de petits foyers inflammatoires qui sont le plus souvent centrés par un vaisseau. Ils sont constitués par de petits amas de cellules rondes (lymphocytes, plasmocytes) et de polynucléaires. Les plasmocytes dominent. La partie centrale de ces îlots est en général nécrotique. Il s'agit de véritables gommes miliaires. Les imprégnations argentiques n'ont pas permis de mettre en évidence des tréponèmes au niveau de ces formations. (Un seul a été constaté sur un étalement de pulpe.) Il ne faut pas confondre au faible grossissement ces foyers de nécrose avec les îlots d'*érythroblastoses* fréquents dans le foie du nouveau-né et particulièrement au cours de l'hérédo-syphilis. Au fort grossissement, la distinction est facile : dans l'îlot hématopoiétique il n'y a pas de nécrose centrale et on note la présence d'un amas d'érythroblastes.

3° *Des lésions dégénératives* portant sur les éléments nobles du parenchyme hépatique : pâleur du protoplasme avec nombreuses vacuoles, margination nucléaire, pycnolyse.



Rate (fig. 3).

a-a'. Follicules clos atrésiques avec sclérose centro-folliculaire (*a*) et épaississement des parois vasculaires.
b. Réticulo-fibrose dense entraînant un épaississement considérable des cordons de Billroth.
c. Ilot inflammatoire sans nécrose centrale correspondant à une gomme miliaire.

L'importance de la sclérose, qui enserre dans ses mailles les travées de Remack, dissocie et bouleverse l'architecture classique, donnant à certaines préparations l'aspect caractéristique du foie « silex ».

Il s'agit donc d'une hépatite syphilitique avec aspect dit du foie silex et présence de nombreuses gommes miliaires.

La rate (fig. 3). — Ici encore, l'hyperplasie conjonctive avec sclérose domine. La capsule est assez épaissie. La pulpe splénique est entièrement bouleversée par l'épaississement des cordons de Billroth, avec hyperplasie histiomonocytaire et fibrose du protoplasme cellulaire. Il existe une infiltration plasmocytaire et myéloïde des cordons pulpaires. La pulpe rouge est étouffée et méconnaissable, ses sinus sont atrésiés et ne

peuvent être décelés que grâce à la présence des hématies. Les follicules clos sont réduits et les rameaux de l'artère splénique présentent des lésions de sclérose hyaline avec endo- et périthélite qui s'accompagne le plus souvent de sclérose centro-folliculaire. On rencontre en outre dans le pulpe splénique de véritables petits abcès sans nécrose centrale constitués par de petits amas microscopiques de cellules inflammatoires avec prédominance lymphoplasmocytaire. Il paraît s'agir ici encore de gommes miliaires en voie de constitution. L'ensemble de ces lésions, l'importance des altérations vasculaires et de la réticulose avec fibrosclérose caractérisent une splénite syphilitique.

Pancréas. — Le parenchyme glandulaire est dissocié par de larges plages de sclérose collagéno-fibroblastique à disposition insulaire enserrant dans ses mailles quelques amas de plasmocytes.

Il n'existe cependant pas de gommes miliaires. Les éléments nobles ne présentent aucune altération notable, en particulier pas de diminution des îlots de Langerhans.

Surrénale. — La médullaire est nécrotique. Rien à signaler au niveau de la corticale. L'atmosphère celluleuse périglandulaire est épaissie par une fibrose conjonctive étendue.

Muscle cardiaque. — Aucune altération notable.

Péritoine. — Le tissu cellulo-adipeux est dissocié par des plages étendues de sclérose collagène ou collagéno-fibroblastique. Les vaisseaux sont le siège d'importantes lésions d'endo- et de périthélite. A leur voisinage on rencontre de nombreuses gommes miliaires dont la partie centrale nécrotique renferme de multiples éléments cellulaires : lymphocytes, plasmocytes, macrophages et histiocytes. Ces gommes sont encapsulées par la sclérose. On n'observe aucune formation giganto-cellulaire.

Les **ganglions** sont le siège de lésions identiques. On note une disparition de l'ordination folliculaire et la présence de nombreuses gommes miliaires dans la pulpe ganglionnaire.

Rein. — Les glomérules sont intacts. Le tissu interstitiel est très épaissi, avec hyperplasie fibro-conjonctive. Au niveau des tubes, la desquamation de l'épithélium est fréquente et les altérations cellulaires sont nombreuses. Au voisinage des formations tubulaires on rencontre de petits îlots à cellules rondes (lymphocytes et plasmocytes), sans nécrose centrale, analogues à ceux déjà signalés au niveau de la pulpe splénique.

Ces lésions caractérisent une néphrite interstitielle et tubulaire.

Poumons (fig. 4). — On ne note l'existence d'aucune alvéolite inflammatoire. Les septa sont épaissis par un processus hyperplasique réticulo-histiocytaire avec fibrose du protoplasme cellulaire. Au niveau des carrefours broncho-vasculaires on rencontre des plages très étendues de fibro-sclérose dense. Les parois des vaisseaux sont très épaissies par des lésions d'endo- et de périthélite. La sclérose a également une systématisation péribronchique. La muqueuse de l'arbre aérien ne paraît pas altérée. Il n'existe aucune gomme miliaire. Sur toutes les préparations examinées, les colorations au Fontana-Tribondeau n'ont pas mis en évidence de spirochètes.

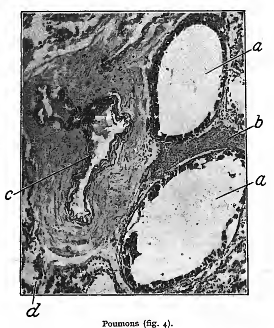
En résumé, on retrouve dans tous les organes des lésions de syphilis congénitale qui entraîne par endroits l'apparition de nombreuses gommes miliaires et, d'une manière générale, une réaction importante de réticulo-fibrose ou de sclérose collagéno-fibroblastique étendue.

***

La syphilis viscérale septicémique est le plus souvent caractérisée par une hépato-splénomégalie associée ou non à d'autres manifestations, principalement cutanéo-muqueuses, et presque toujours mortelle, quel que soit le traitement employé.

On peut lui décrire une séméiologie complète, exceptionnelle, et de nombreuses variétés cliniques, suivant la prédominance de telle ou telle localisation.

Les signes les plus constants sont abdominaux : hépato- et splénomégalie, avec dureté quasi ligneuse de ces



Poumons (fig. 4).

a. Bronches; structure normale.
b. Cartilage bronchique.
c. Artère pulmonaire dont la paroi est considérablement épaissie par la sclérose, avec lésions d'endothélite proliférante.
d. Parenchyme pulmonaire.

organes ; parfois ascite avec liquide hémorragique (comme dans notre cas) ou citrin, déformant l'abdomen « en obusier » et entraînant une circulation collatérale sous-cutanée plus ou moins marquée ; parfois encore ictère. Viennent ensuite les *signes cutanés* caractérisés par des syphilides érythémato-papuleuses polymorphes ou acnéiformes. La première variété de ces syphilides est constituée par des taches arrondies ou ovalaires, quelquefois irrégulières, pouvant dépasser un centimètre de diamètre ; parfois très pâles, plus souvent foncées, d'un rouge sombre, violacé, ou rose-saumon tirant sur le jaune. Ces taches siègent surtout aux membres inférieurs, particulièrement sur les fesses, les cuisses et les pieds, plus rarement aux membres supérieurs, à la face et au cou. Elles sont souvent saillantes et desquament finement. Une cuticule mate peut les recouvrir. Lorsque cette cuticule tombe, elle laisse une petite collerette blanche qu'on désigne sous le nom de collerette de Biett. Elles évoluent par poussées et s'éteignent plus ou moins vite : une marque brunâtre témoigne de leur passage. Certaines de ces syphilides atteignent les muqueuses (lèvres, paupières, anus). Quelques-unes d'entre elles affectent une forme caractéristique : c'est d'abord le pemphigus palmo-plantaire des nouveau-nés syphilitiques, dont la description est

trop connue pour que nous nous y arrêtions ; ce sont ensuite les syphilides papuleuses en nappe péribuccale et mentonnière, la variété circinée, la variété psoriasiforme, la variété bulleuse ou encore papulo-érosive. Quant aux syphilides acnéiformes, elles sont très rares, et nous n'insisterons pas sur leur aspect. Les *signes sanguins* sont représentés par des hémorragies, de pronostic fatal. Elles atteignent la peau (purpura), les viscères (hématémèse, melæna surtout), les muqueuses (nez, bouche) ou encore la plaie ombilicale. Mais il faut se rappeler qu'une hémorragie isolée, le melæna *neonatorum* par exemple, survenant d'ailleurs le plus souvent chez des enfants sains, bien constitués, n'est que rarement d'origine spécifique. Une avitaminose K doit être le plus souvent invoquée. D'ailleurs la guérison complète, l'absence plus tard de signes de syphilis confirment cette manière de voir. On peut enfin observer des *signes divers*, nerveux (convulsions); testiculaires (sarcocèle), broncho-pulmonaires et cardiaques. La diffusion des lésions anatomiques, même si le tableau clinique est restreint, rend compte de la possibilité de ces localisations multiples. Un type de ces syphilis septicémiques, avec une discussion sur le traitement à prescrire, nous sera donné par une communication faite à la Société de pédiatrie de Paris, le 16 mars 1937. *Fleury et Aupérin* y apportent l'histoire d'un enfant atteint d'hérédo-syphilis, avec très gros foie dur, splénomégalie, testicule gauche tuméfié et induré, sans lésions cutanéo-muqueuses, mais présentant des convulsions et un œdème sus-pubien. La mort survient avec ictère et melæna. Traitement par frictions mercurielles. Les auteurs pensent que ces frictions ont entraîné l'issue fatale. Mais *Levesque*, dans la discussion, fait remarquer à bon escient que la mort survient souvent quelle que soit la forme du traitement. Le pourcentage des guérisons est extrêmement faible. *Grenet* confirme la gravité de ces syphilis et estime qu'on est à peu près certain de tuer les malades si, dans ces formes, on emploie d'emblée l'arsenic. Les risques sont bien moins grands, dit-il, quand on commence par un traitement mercuriel ou peut-être par un traitement bismuthique oléo-soluble, comme le conseille Lesné. Dans le cas de Fleury et Aupérin, il semble bien que le mercure ait déclenché les accidents : c'est pourtant, ajoute Grenet, le traitement le moins dangereux à employer dans de telles circonstances.

Nous devons retenir de cette observation que :

1° Les syphilis virulentes du nouveau-né ne se voient plus qu'exceptionnellement. Ce résultat est dû à la chimiothérapie moderne, qui évite chez les descendants les manifestations éclatantes de l'infection, preuve, s'il fallait encore en donner une, de sa supériorité sur le mercure, autrefois seul employé.

2° Ces syphilis appelées fort justement septicémiques atteignent tout l'organisme ; l'examen histologique détaillé que nous publions montre à l'évidence cette diffusion lésionnelle et explique ainsi pourquoi le pronostic est si souvent fatal.

3° Leur traitement est délicat, car les médicaments usuels et surtout l'arsenic employé d'emblée risquent d'aggraver une situation déjà bien compromise. N'oublions pas, en effet, que le foie est particulièrement touché par le tréponème. Il semble que le parti le plus sage est de commencer par le mercure, *per os* ou en friction, qui a l'avantage d'éviter les réactions d'Herxheimer. On continuera ensuite soit par l'arsenic (sulfarsénol), soit par le bismuth oléo-soluble ($2^{mgr},5$ par kilo de poids et par injection, 2 injections par semaine, 10 à 12 en tout), comme le conseille Lesné.

L'ÉRYTHRODERMIE VÉSICULO-ŒDÉMATEUSE DITE ARSENICALE EST INFECTIEUSE

PAR

G. MILIAN

Parmi les éruptions des traitements arsenicaux, j'en ai depuis longtemps distingué deux types principaux : les érythèmes du neuvième jour ou précoces, nettement infectieux, et les érythrodermies, le plus souvent tardives, ayant l'aspect d'une paralysie vaso-motrice générale (œdème, prurit, vésiculations, rougeur), et qu'à cause de cela je comparais à la crise nitritoïde, celle-ci étant aiguë et celle-là chronique. L'oligurie, l'augmentation de poids corrélative par l'œdème, le retour rapide à la normale par la théobromine et l'adrénaline, dans l'érythrodermie, étaient favorables à cette façon de voir.

Mais, au cours des années, la pathogénie de l'E. V. O. As ne nous apparut plus si claire et notre conception initiale fut progressivement ébranlée. Une foule de faits nous apparurent contraires à cette conception. Sans vouloir les détailler (car ils sont exposés en détail ailleurs), voici les principaux phénomènes qui nous ont amené peu à peu à modifier notre conception.

1° La *prolongation indéfinie* de certaines E. V. O. As pendant des mois, malgré la thérapeutique la plus judicieuse, ce qui est peu conforme à l'idée d'un poison soluble persistant si longtemps dans le corps et continuant à y produire des troubles prolongés malgré son élimination, généralement totale en une dizaine de jours.

2° L'*évolution fébrile prolongée*, oscillations entre 38°-39° et 40° pendant des semaines, les fièvres toxiques étant passagères comme l'action du poison.

3° Les *complications infectieuses*, usuelles, prolongées, prédominantes ; abcès, impétigo, abcès tubéreux, escharres, broncho-pneumonies presque toutes dues au streptocoque et qui dominent le tableau clinique.

4° Les *formes à évolution suraiguë mortelle*, où l'autopsie, réalisée en quelques jours, révélait une broncho-pneumonie, une néphrite infectieuse, qui dominait la scène morbide.

5° La guérison rapide d'un de nos cas *par le sérum antistreptococcique* (*Revue française de dermatologie et de vénéréologie*).

6° Enfin, et c'est là l'argument principal : la **similitude complète entre l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale et l'E. V. O. streptococcique.**

Quelques explications sont ici nécessaires.

C'est en 1917 que la question du biotropisme médicamenteux m'est apparue : chargé, dans un hôpital d'armée, d'un service de dermato-vénéréologie, il survint un jour, chez trois syphilitiques en traitement par le 914 intraveineux, une éruption fébrile de type à la fois scarlatiniforme et morbilliforme accompagnée d'importants engorgements ganglionnaires, bref, le tableau de la rubéole. Aucun des autres malades de la salle ne présenta d'éruption semblable, bien qu'on fût en temps d'épidémie de rubéole. Il devenait obligatoire de penser que le 914 n'avait pas été étranger à cette détermination, qu'il s'agissait en un mot d'une *rubéole biotropique*. Rapprochant ces faits des furonculoses, accès palustres, zonas, etc., survenant en des circonstances semblables, il me devenait possible d'énoncer la loi suivante :

Toute manifestation fébrile ou éruptive qui a son homo-

logue dans la pathologie infectieuse et apparue au cours d'une action thérapeutique médicamenteuse ou autre n'est ni intoxication, ni intolérance, elle est la maladie infectieuse dont elle reproduit la symptomatologie.

Cela est clair pour la rubéole ou pour les érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes, la furonculose, l'impétigo, le paludisme, etc.

Mais, quand il s'agit d'un syndrome dont nous ne connaissons pas d'homologues, la question est plus complexe et plus difficile.

C'est précisément le cas de l'E. V. O. As, à qui nous ne connaissions pas, autrefois, d'homologue dans la pathologie. Mais un jour se présentà à notre observation une E. V. O. qui avait tous les attributs de l'E. V. O. As, et chez qui d'emblée, avant tout interrogatoire, nous avions porté ce diagnostic. Il ne manquait malheureusement qu'une chose, l'arsenic, voire même toute autre médication. L'E. V. O. apparaissait donc, ici, comme primitive. Nous en avons observé d'autres, et dès lors l'E. V. O. As avait son homologue dans la pathologie. Cette érythrodermie V. O. primitive était une manifestation infectieuse, car la clinique nous permit d'en rendre responsable le streptocoque. C'est ainsi que peu à peu le rôle de l'arsenic dans la pathogénie de l'E. V. O. me parut secondaire et que, dans la *Nouvelle Pratique dermatologique*, t. IV, p. 93, en 1936, j'écrivais :

« Le tableau de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse streptococcique et celui de l'E. V. O. As sont exactement superposables. L'antécédent médicamenteux seul permet le diagnostic différentiel ; encore est-il permis de se demander si beaucoup de ces érythrodermies dites arsenicales ne sont pas streptococciques. »

Action efficace de la thérapeutique anti-infectieuse.

Le *sérum antistreptococcique* s'est montré entre nos mains très actif dans une observation que nous avons publiée dans la *Revue française de dermatologie*. Il s'agissait d'une femme entrée dans notre service avec une érythrodermie V. O. arsenicale en janvier 1934 ; la température avoisinait 40°. Deux injections de sérum antistreptococcique firent tomber la température de 39°,8 à 37°,6, avec guérison à peu près complète de l'état cutané.

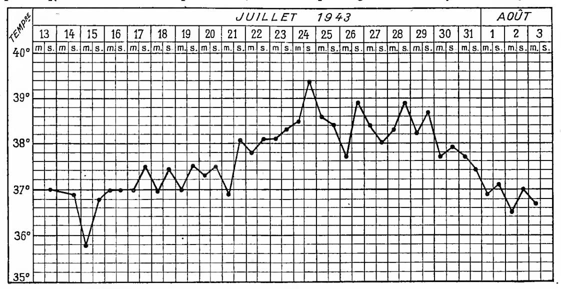
Les *sulfamides* ont à leur tour connu des succès : Tixier, novateur en l'espèce, a publié à la Société de pédiatrie le cas d'un enfant atteint d'une érythrodermie arsenicale dont l'état était extrêmement grave et pour ainsi dire désespéré, à qui il administra le néococcyl. En vingt-quatre heures la température tomba, et survint une véritable résurrection. Depuis, Huriez, moi-même, Decourt, (*Société médicale des hôpitaux*, 20 nov. 1942, p. 408) et d'autres encore ont publié des observations similaires. Par contre, certains auteurs, Gougerot, Touraine, Degos, Fernet ont rapporté des échecs, avec l'arrière-pensée que ces faits négatifs ruinaient la théorie infectieuse de l'E. V. O. As.

Comme l'a très judicieusement fait remarquer M. Juster à la Société de dermatologie (novembre 1943), l'échec des sulfamides dans 20 p. 100 des cas de gonococcie n'enlève rien à la nature microbienne de la blennorragie. Et, d'autre part, les faits négatifs n'enlèvent rien à la valeur des faits positifs.

D'ailleurs les « dits échecs » ne peuvent pas être analysés sérieusement, car les observations en ont été présentées très écourtées.

C'est une affirmation purement subjective, « échec », qu'elles apportent. Le peu que nous avons pu en saisir nous montre que ces dits échecs n'ont jamais été complets ; chute de la température, absence d'œdème et de vésiculation, etc. Mais surtout les traitements ont été souvent mal dirigés : emploi de thiazomide au lieu de rubiazol, le véritable spécifique du streptocoque ; doses insuffisantes et surtout traitement trop court ayant consisté en une seule cure, alors que pour une affection aussi longue il faut des cures répétées, et, avec une conviction plus ferme dans la thérapeutique, on finira par triompher des formes graves.

Il y a aussi des causes d'erreur dans l'appréciation des faits : le *streptocoque n'est pas toujours seul* et dès lors la lutte doit être entreprise aussi contre les autres agents. Ceux-ci peuvent tromper sur la véritable nature des accidents. En voici un exemple, où la reprise de la fièvre aurait pu faire croire à une rechute de l'érythrodermie, alors qu'il s'agissait d'une *complication étrangère*.



Fièvre aphteuse survenue au cours d'une érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale pendant le traitement sulfamidé.

Une de nos malades observée en juillet 1943 à l'Institut Alfred-Fournier est un excellent exemple de ce fait : les sulfamides ont enrayé et fait disparaître l'*enflure*, ce qui s'est traduit immédiatement par une diminution de poids de 1 500 grammes, puis en quelques jours le prurit. Il y eut seulement des fissures de l'épiderme en exfoliation aux plis articulaires des phalanges. La rougeur fut fugitive, et il y eut seulement quelques vésicules sur les mains et les avant-bras.

L'E. V. O. As a incontestablement avorté, mais il survint un fait particulier qui aurait pu nous faire crier à l'échec des sulfamides. Vers le quinzième jour, alors que la température était redescendue à la normale, celle-ci s'éleva subitement à 39°,6 et s'y maintint quelques jours, sans que les sulfamides aient pu avoir quelque action sur cette température. Rien dans l'exploration des viscères n'expliquait cette ascension thermique, accompagnée d'ailleurs d'un état général mauvais, avec dépression qui obligea la malade à s'aliter. Quand nous revîmes la patiente, elle se plaignait de mal dans la bouche, qu'elle pouvait à peine ouvrir, et qui empêchait totalement l'alimentation, où l'on pouvait constater une explosion de nombreux aphtes sur les joues, les lèvres et la langue, dont quelques-uns très ulcéreux. Cette femme était d'ailleurs sujette à ces éruptions buccales, que l'arsenic ou peut-être l'E. V. O. avait réveillées. Les gargarismes et les attouchements à l'acide chromique eurent raison des aphtes en quelques jours, et la fièvre tomba parallèlement. C'étaient donc les aphtes et non l'érythrodermie qui prolongeaient l'accident. Il n'y avait pas échec des sulfamides dans la cure de l'E. V. O. As, car les sulfamides n'ont aucun pouvoir curateur sur les aphtes (Ledoux).

Mais laissons cette question ; il est certain que les sulfamides ont une action curative sur l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse dite arsenicale ; celle-ci n'est pas toujours foudroyante ni totalement guérissante, mais son action thérapeutique est indéniable.

Une des choses qui m'ont le plus frappé dans l'action des sulfamides dans l'E. V. O., c'est leur action sur un des symptômes qui paraît le moins en rapport avec l'infection : le *prurit*. Ce symptôme est constant ou à peu près dans l'E. V. O. As ; il est annonciateur de l'érythrodermie et atteint parfois une intensité extraordinaire. Or, usuellement, ce symptôme est un de ceux qui disparaissent les premiers. Cela fut particulièrement net chez deux patients : l'un qui présentait une érythrodermie intense mais peu œdémateuse, à la suite de cures de 914, depuis une dizaine de jours, quand il nous a été envoyé par son médecin, pour consultation. Chez lui, le prurit était incessant et violent, et devant nous il se grattait sans cesse.

En vingt-quatre heures le prurit cessa par la sulfamide, et les autres symptômes s'éteignirent ensuite progressivement.

L'autre fit trois poussées d'E. V. O. à la suite de tentatives de traitement arsenical avec des arsenicaux différents. Chaque fois, le néo coccyl éteignit d'abord le prurit en vingt-quatre heures, puis les symptômes cutanés ultérieurement.

Je ne veux pas analyser l'action des sulfamides sur tous les symptômes de l'E. V. O., mais celui-ci m'a paru le plus typique, montrant la spécificité des sulfamides sur cet accident de la médication arsenicale et qui pourrait être interprété comme un signe toxique de l'arsenic sur les nerfs.

En réalité, il est vraisemblable que ce phénomène pruritique est lié à la localisation du streptocoque sur le système sympathique périphérique ou central, localisation qui peut expliquer la physionomie particulière de ce syndrome microbien.

Les objections restantes.

La grande objection à la théorie infectieuse de l'E. V. O. As est la *persistance de la sensibilité de l'organisme à l'arsenic* pendant des années et qui se traduit lorsqu'on essaye un nouveau traitement au 914 par la reprise immédiate d'une E. V. O., et d'un autre côté par la persistance chez de tels sujets d'une intradermo-réaction positive à l'arsenic.

Comme nous le faisions remarquer déjà en 1941 à la Société de dermatologie, ce n'est pas l'organisme qui est sensible, c'est le streptocoque qui y vit à l'état occulte et y est réveillé par l'arsenic.

La *guérison d'une E. V. O. immédiate après absorption d'arsenic chez un ancien E. V. O. As par une cure de sulfamide prouve que cette « dermatose de sensibilisation » est aussi de nature infectieuse.*

En voici une observation démonstrative que nous avons rapportée à la Société de dermatologie (12 février 1942, p. 158 à 163).

Il y a quelque vingt ans, j'ai soigné par le tréparsol un jeune nourrisson de ma famille. Après trois semaines de traitement, le nourrisson fit une érythrodermie vésiculo-œdémateuse d'une durée de trois ou quatre semaines qui mit ses jours en danger.

Le nourrisson devint une jeune fille. A l'âge de quinze ans, un médecin lui prescrivit du tréparsol, et elle fit à nouveau une érythrodermie qui dura plus de trois semaines.

Il y a quelques jours, cette jeune fille, qui a aujourd'hui vingt ans, prit sans réflexion un comprimé de tréparsol de 0,25. Le soir même, elle eut des frissons, sa figure devint rouge et gonflée. Le lendemain, même état, gonflement des mains, anorexie, démangeaisons. Le soir, la température était à 38°,4. On me téléphona. Je prescrivis matin, midi et soir trois comprimés de néococcyl, à commencer trois le soir même.

Le lendemain, température 38°,1, le soir 38°,6, céphalée, prurit. Ce jour seulement, les 9 comprimés furent pris.

Le surlendemain, 5 février, température 37°,8, le soir 38°. Les lèvres sont gonflées, ainsi que les genoux, rougeur aux jambes et aux genoux.

Le 6 février, température 37°,1 le matin, 37°,3 le soir.

A partir de ce moment, la température reste normale et tous les symptômes objectifs s'éteignent progressivement.

Le 9 février, tout était redevenu à peu près normal. *Ce n'est pas l'organisme qui est sensible, c'est le streptocoque.*

***

Ce qui le prouve encore mieux, c'est qu'on peut obtenir une **réaction positive à l'arsenic chez des sujets ayant été infectés par le streptocoque et n'ayant jamais reçu le moindre atome d'arsenic.**

Chez une femme de mes clientes, ayant eu dans sa vie, trois ans et quatre ans auparavant, un érysipèle de la face, soit deux érysipèles, je pratiquai une intradermo-réaction avec une goutte d'une solution au 1/100 dans l'eau distillée de 914. Vingt-quatre heures après apparaissait au point inoculé une rougeur violacée intense sur une surface ronde plus grande qu'une pièce de deux francs,

c'est-à-dire d'un diamètre de 3 centimètres, qui persista quatre jours, pour disparaître en laissant une desquamation notable pendant près d'une semaine.

C'est là un fait des plus démonstratifs du *biotropisme local streptococcique* et du rôle négatif de l'organisme vis-à-vis de l'arsenic.

M. Karatchentzeff a rapporté à la Société de dermatologie une observation encore plus parlante. Il s'agissait d'une de ses malades de ville qui souffrit pendant trois mois d'un panaris du pouce accompagné de poussées inflammatoires subintrantes du poignet et de l'avant-bras. Cette femme n'avait jamais présenté d'autre maladie et n'avait jamais absorbé un atome d'arsenic.

Par contre, le streptocoque avait été constaté dans les lésions du pouce, M. Karatchentzeff fit à cette malade une intradermo-réaction au 914 au 1/100. Or la réponse à cette intradermo-réaction ne fut pas seulement, comme dans notre cas, un érythème œdémateux de 3 centimètres de diamètre, mais une plaque de la dimension d'une paume de main, que M. Karatchentzeff m'a montrée, qui s'étendit progressivement vers le bas, dura une huitaine de jours, et s'effaça progressivement en laissant après elle une desquamation assez abondante, comme dans les érythrodermies.

Ayant eu ce résultat positif dans l'érysipèle, je pensai à faire en plus grand cette réaction, chez cette catégorie de malades. Mon ami le professeur Lemierre m'a permis de tenter cette épreuve chez ses érysipélateux de l'hôpital Claude-Bernard. Avec M. Karatchentzeff nous avons pratiqué l'intradermo-réaction au 914 chez six malades qui venaient de terminer leur érysipèle. Les six réactions furent négatives.

Je n'en suis pas surpris, et je l'avais pressenti en arrivant à l'hôpital Claude-Bernard. La physionomie de l'érysipèle est en effet aujourd'hui complètement transformée ; chez les malades mis au rubiazol dès leur entrée à l'hôpital, l'érysipèle disparaît en vingt-quatre ou trente-six heures, et la température tombe parallèlement.

Ce n'est plus comme autrefois, lorsque j'avais le service de l'érysipèle au bastion 29 : les malades avaient la totalité du visage rouge et gonflée, avec une température à 39° et 40° — longue durée — complications, récidives. Il est vraisemblable que, pour obtenir une réaction positive au 914, il faut que le streptocoque ait pu se répandre à distance et réalise une véritable septicémie cutanée.

Peut-être faut-il aussi une *période d'incubation* comme pour la réaction positive à l'arsenic dans l'E. V. O. As.

Si l'on admet la nature infectieuse de l'E. V. O. As, on peut facilement concevoir la nature de cette incubation. Après la streptococcie (érysipèle, érythrodermie ou autre) se déclare une immunité qui éteint la réaction comme la réaction de Dick est éteinte chez les immunisés de la scarlatine. Puis, cette immunité disparaissant, car on sait combien est fragile l'immunité streptococcique, la réaction apparaît positive.

Il y a peut-être encore un autre facteur : pour réaliser le syndrome œdémateux, le streptocoque est diffusé dans les nerfs vaso-moteurs, dans le sympathique périvasculaire, et, pour obtenir une réaction positive à l'arsenic, indépendamment du nombre des micro-organismes, cette localisation est peut-être nécessaire.

Quoi qu'il en soit, les deux résultats positifs que nous apportons aujourd'hui, M. Karatchentzeff et moi, ne peuvent être contestés et apportent un élément capital dans la démonstration de la nature infectieuse de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse dite arsenicale.

Biotropisme local. — Signalons que, chez nos patients, l'*intradermo-réaction au vaccin antistreptococcique* a été parallèlement pratiquée. Elle fut positive comme on pouvait s'y attendre, mais la réaction fut toujours beaucoup moins vive et beaucoup moins étendue que celle provoquée par l'arsenic.

L'intradermo-réaction au streptocoque donne des taches érythémateuses de la surface d'une pièce de un franc ou deux francs ; *celles de l'arsenic* ont pu donner des réactions de l'étendue d'une paume de main. Il y a donc là une véritable spécificité de cette réaction vis-à-vis du streptocoque.

Nous croyons donc faire tomber la dernière objection contradictoire à l'origine infectieuse streptococcique de l'E. V. O. As. Nous le faisons sans regret pour la théorie toxique que nous avions autrefois élaborée en nous servant de l'argument du test cutané dont nous pouvons aujourd'hui envisager toute la complexité.

L'explication de ce fait par le *réveil biotropique du streptocoque in situ* par l'arsenic est sans doute bonne, je dis « sans doute ». Elle est en tout cas vraisemblable, car nous connaissons avec quelle abondance, quel fourmillement les micro-organismes peuvent pulluler dans l'organisme, particulièrement dans la peau, siège d'élection du streptocoque.

Nous connaissons l'abondance du bacille lépreux dans les tissus cutanés ou nerveux, l'abondance cryptogénique du tréponème dans la peau de la souris, et même dans la peau de l'homme, où on a pu le découvrir dans des espaces de peau saine.

Ce grouillement peut exister pour le streptocoque virulent ou saprophytique, en attendant son réveil biotropique.

Ce fait nous indique que, dans l'étude des tests cutanés, on doit pouvoir rencontrer des faits de ce genre, c'est-à-dire des tests biotropiques et non des tests de sensibilisation proprement dite à une substance. C'est là une notion qui peut servir à expliquer bien des anomalies observées dans ces tests cutanés.

Tels, par exemple, les deux résultats positifs observés par M. Garnier dans son étude des tests à l'arsenic dans les érythèmes du neuvième jour. Négatifs dans la plupart des cas, ils peuvent avoir été positifs chez deux individus qui avaient eu des antécédents streptococciques. Et les cas négatifs de M. Garnier auraient aussi besoin d'être revisés, car ils pourraient servir à une nouvelle discrimination.

Ces intradermo *arsenicales* seraient particulièrement intéressantes à rechercher chez les malades ayant eu une E. V. O. *streptococcique primitive*.

Dernière réflexion pratique : il est nécessaire, et nous l'avons fait scrupuleusement depuis que nous soupçonnions l'origine infectieuse des E. V. O. As, de scruter soigneusement les antécédents des malades en traitement par l'arsénobenzol afin d'éviter les risques d'une érythrodermie V. O. au cas d'antécédents streptococciques. Peut-être même que, chez ces individus autrefois ou peut-être même encore atteints d'infection streptococcique, pourrait-on tenter une intradermo-réaction arsenicale pour rechercher la sensibilité de leur streptocoque à l'arsenic. Ceci eût paru un non-sens il y a quelque temps. Cela me paraît aujourd'hui logique. Les sulfamides préventifs, malgré leurs échecs, pourraient peut-être prémunir de tels sujets contre l'E. V. O. As.

Ne voulant pas allonger indéfiniment cet article, nous laissons pour une autre fois l'étude de l'action des sulfamides sur ces intradermo-réactions à l'arsenic.

Deux recherches restent à effectuer dans l'étude de cette passionnante question :

1° *La recherche du streptocoque dans les intradermo-réactions positives* à l'arsenic. Je l'ai fait dans un cas où l'intradermo-réaction avait été fortement positive et qui semblait favorable à cette recherche : le résultat fut négatif. M. Gougerot, ayant eu la même pensée, enregistra également un nouvel échec, superposable à celui des sulfamides.

Ces résultats négatifs ne sont pas surprenants, et j'espère qu'un jour il y en aura de positifs. La cause de ces deux échecs se comprend si l'on songe à la difficulté de culture du streptocoque, et surtout à la petite quantité de matériel obtenue par ponction de l'intradermo positive. Il faudrait inciser largement et recueillir une abondante sérosité pour avoir quelque chance de succès. Nous n'avons pas jusqu'alors osé proposer cette opération interrogative à nos malades. Peut-être qu'un jour une occasion favorable se présentera.

2° *Faire disparaître l'intradermo positive à l'arsenic par les traitements sulfamidés.* M. Garnier a rapporté un cas négatif après une seule cure de quelques jours.

Nous étudions la question chez un de nos fidèles malades, à qui, après une violente E. V. O.'As, nous faisons suivre régulièrement des cures sulfamidées. Nous avions espéré qu'une seule cure, mais intense, d'une semaine amènerait la disparition de cette « sensibilisation ». Après une seule cure, la deuxième réaction cutanée arsenicale fut aussi intense et aussi étendue que la première fois. Nous ne nous sommes pas découragé, car nous connaissons la ténacité du streptocoque dans l'érysipèle à répétition, dans l'éléphantiasis, dans les ganglions, dans l'impétigo, et nous avons continué chaque mois chez notre homme la cure sulfamidée. Elle dure déjà depuis cinq mois, et nous avons la satisfaction de constater maintenant qu'à chaque intradermo l'intensité de la réaction diminue : large comme la main à la première intradermo, elle n'a plus maintenant que la dimension d'une pièce de cinq francs.

Il faut de la patience et de la persévérance dans une pareille matière. Nous les avons, et nous espérons bien, comme pour la culture de l'intradermo-réaction, arriver un jour à un résultat, car là est la vérité. En tout cas, il est préférable de continuer à travailler la question au lieu de publier rapidement un cas négatif, ce qui a pour résultat de paralyser la bonne volonté des chercheurs et semble vouloir *a priori* annihiler ou contredire les résultats positifs obtenus.

LA KÉRATOSE BLENNORRAGIQUE

PAR

M. DÉROT et L. LAFOURCADE

La kératose blennorragique est une affection rarissime. Depuis la première observation de Vidal, on en a publié plus de 80 cas en tous pays. Les auteurs de cet article en ont observé leur premier récemment. Il reste surprenant qu'une affection aussi répandue que la blennorragie entraîne cette complication d'une manière aussi rare.

Étiologie. — La kératose blennorragique survient toujours dans les cas de blennorragie grave et presque toujours chez des malades alités, en proie déjà à d'autres complications de la blennorragie, et principalement atteints d'arthropathies. Cette complication cutanée survient chez des sujets fatigués et déprimés depuis plus ou moins longtemps.

Symptomatologie. — L'affection se manifeste au début soit par l'apparition de petites vésicules très superficielles contenant une sérosité à mononucléaires et polynucléaires, soit par de petites papules rosées isolées les unes des autres, qui se couvrent très rapidement de squames cornées. Des traumatismes, même minimes, sont quelquefois à l'origine de ces lésions. Chez notre malade, les premiers éléments firent leur apparition à l'endroit précis des injections de sérum antigonococcique.

D'autres fois, c'est sur des éléments de purpura que se développe la kératose. Les squames augmentent surtout à leur partie centrale, qui devient conique et dure, de teinte jaunâtre, analogue à une goutte de cire. Peu à peu l'élément devient de plus en plus saillant. Ainsi se constitue le *kératome blennorragique*, véritable lésion élémentaire. Il s'agit d'un petit cône jaunâtre large de 10 à 15 millimètres, saillant de 5 à 8 millimètres, qui se continue avec une peau presque saine par une fine collerette desquamative blanchâtre, juxtaposée à une étroite aréole rougeâtre. Il est classique de comparer ces kératomes à des clous de tapissier. Avec plus de justesse, Bureau (de Nantes) a montré leur ressemblance avec un coquillage, la bernicle. Le grattage méthodique à la curette de ces éléments ne permet pas de retrouver les stratifications de parakératose. Ils sont le plus souvent détruits ou arrachés en entier. Il n'y a pas de dernière pellicule décollable. La surface sous-jacente reste rouge, un peu mamelonnée, saignant facilement. Au bout de peu de jours, les éléments se reproduisent.

L'évolution est très variable et est toujours parallèle à la gravité de l'affection. Les « clous » peuvent ainsi apparaître par poussées successives lors des recrudescences de l'infection. Celle-ci s'aggravant, les éléments peuvent converger en nappes étendues, formant ainsi de véritables placards cornés qui peuvent envahir le tronc, les membres et parfois même, comme dans notre cas, la presque totalité du tégument. Les quatre membres, le tronc et la tête étaient atteints. Sur le cuir chevelu, les lésions n'ont rien de caractéristique. Elles prennent l'aspect d'un pityriasis stéatoïde banal mais très épais, qui tombe en poussière au grattage. A la région plantaire, la kératose est, au contraire, très caractéristique. Il existe de véritables semelles, épaisses de plus d'un centimètre, crevassées, fissurées, ne s'effritant pas à la curette. Les ongles, souvent altérés, tombent, laissant à leur place

une masse cornée, irrégulière et sèche. Dans les aisselles et les régions inguinales, les lésions prennent l'aspect suintant.

Les signes généraux sont ceux de la maladie en cours. Ils sont toujours graves, la kératose ne survenant que dans les blennorragies sévères. Il ne s'agit plus d'une affection locale, mais d'une maladie générale, avec arthropathies presque constantes et souvent manifestations viscérales, rénales, cardio-aortiques. La fièvre est fréquente aux environs de 38, montant parfois jusqu'à 39 et 40. L'anémie et l'amaigrissement sont toujours très marqués. Chez notre sujet, il y avait eu perte de 22 kilos en un mois, et sa cachexie était telle que les plus sombres pronostics avaient été portés. La mort peut donc survenir, comme dans le cas de Bureau, non de la kératose, mais des complications concomitantes. Dans les cas plus bénins, il faut signaler la possibilité de récidive de la kératose à chaque blennorragie.

Diagnostic. — L'affection étant très rare, il faut y penser. La différenciation doit se faire d'avec le psoriasis, maladie relativement fréquente, qui peut coexister avec la gonococcie. La possibilité de psoriasis arthropathique peut encore compliquer le problème. Il est du reste probable que bien des cas rapportés comme kératose blennorragique n'étaient que du psoriasis. Le diagnostic se fera par la recherche soigneuse des signes donnés par le grattage méthodique. L'aspect de clou de tapissier ou de coquillage en fait cliniquement une affection assez différente. La recherche du gonocoque dans les squames, soit par examen direct, soit par culture, soit par examen histologique, est inutile. Dans notre cas, comme dans tous ceux publiés, elle a été négative.

Histologie. — L'examen biopsique ne montre rien de caractéristique. On y constate hyperkératose et parakératose importante avec acanthose. Quelquefois de petits îlots purulents épidermiques. Dans le derme, vasodilatation avec infiltration mononucléaire.

Traitement. — Il consiste surtout dans le traitement de l'affection générale. Les thérapeutiques locales : bains chauds répétés, pansements humides, pommades réductrices, ne peuvent être que des adjuvants. Elles n'ont servi à rien chez notre patient, les croûtes se reproduisant très rapidement après leur chute. Comme il s'agit de blennorragies graves, il faut mettre en œuvre les traitements les plus énergiques : sulfamides, sérums antigonococciques, vaccins, etc... Tous les traitements ayant échoué, notre malade étant de plus en plus cachectique, nous signalons ici le traitement héroïque que nous avons mis en œuvre, celui d'injections intraveineuses à la gaveuse de 2 grammes de soludagénan dans un litre de sérum physiologique. L'injection, faite extrêmement lentement, était poussée en trois heures. Cette médication, remarquablement bien tolérée, fut répétée quotidiennement plusieurs jours de suite. Elle amena une véritable résurrection du malade, qui sortit complètement guéri un mois après. C'est là une thérapeutique d'exception, qui peut être réservée aux cas réclamant les mesures les plus énergiques.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'anémie du nourrisson et la crise érythrolytique de la naissance.

Dans une intéressante étude, Mlle GARNIER (*Thèse de Paris*, 1943, imp. Poulon) étudie l'anémie du nouveau-né. Cette thèse a été inspirée par M. Lelong, qui a publié en 1938, avec M. Lacomme, la première observation en France d'anémie du nouveau-né et en a depuis poursuivi l'étude. Un fait de cet ordre a été publié en 1938 par J. Hallé, Ecalle et Jubé. L'auteur apporte trois observations inédites et a étudié la crise érythrolytique de la naissance chez 22 enfants normaux.

L'anémie du nouveau-né survient sans familialité chez des enfants normaux nés de parents sains et après un accouchement normal. Elle débute brusquement, après un intervalle libre de quelques jours, atteint d'emblée son maximum d'intensité, puis se répare peu à peu en quelques semaines sous l'influence de quelques injections de sang. On peut lui décrire quatre aspects :

1° La *forme anictérique*, qui est la plus typique, sinon la plus fréquente ; elle se traduit par une pâleur de linge qui apparaît brusquement et résume à elle seule tout le tableau clinique ;

2° La *forme ictérique*, dans laquelle la brusquerie du début est masquée par un ictère qui revêt tous les caractères de l'ictère physiologique. Cet ictère s'atténue au bout de quelques jours, et la pâleur prend le devant de la scène ;

3° La *forme fruste* se traduit par une pâleur atténuée et transitoire qui risque de passer inaperçue ;

4° Quant à la *forme inapparente*, elle correspond à la crise érythrolytique de la naissance.

La *crise érythrolytique de la naissance* est un processus physiologique que l'auteur a constamment retrouvé chez le nouveau-né et chez certains animaux (lapins, rats, cobayes). On peut résumer ses étapes de la manière suivante :

1° Polyglobulie au moment de la naissance ;

2° Destruction brutale des globules rouges survenue entre le troisième et le cinquième jour de la vie et qui atteint en moyenne le tiers du chiffre initial des hématies ;

3° Réparation qui se dessine vite, mais ne s'affirme que peu à peu.

Cette crise érythrolytique paraît être sous la dépendance des importantes modifications de la teneur en oxygène du sang qui accompagnent le passage brusque de la vie fœtale à la vie aérienne. Les travaux expérimentaux sur la polyglobulie des altitudes et ceux plus récents de L. Binet et de ses collaborateurs sur l'hypoglobulie en milieu suroxygéné confirment cette manière de voir.

L'anémie du nouveau-né doit être envisagée comme l'exagération de la crise érythrolytique de la naissance. Dans les conditions habituelles, la destruction globulaire ne se traduit par aucun signe clinique : c'est la forme inapparente, qui est constante. Un degré de plus, et une légère pâleur traduit la forme fruste. Au maximum se trouve réalisée la forme franche avec pâleur, hypoglobulie et érythro-normoblastémie secondaire. Ainsi se trouvent expliqués l'apparition chez des enfants normaux, l'intervalle libre, le début brusque et la tendance à la guérison spontanée.

L'anémie du nouveau-né apparaît donc comme une manifestation liée à la naissance au même titre que l'ictère dit physiologique et la diathèse hémorragique du nouveau-né. Elle est due à l'installation de la respiration alvéolaire.

Il faut la distinguer absolument des anémies secondaires d'une part et, d'autre part, des hémopathies congénitales avec érythroblastoses, avec lesquelles on l'a souvent confondue.

FR. SAINT GIRONS.

Le Gérant :
ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÊTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 1-44. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1944. 5193. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

LES TRANSMISSIONS HÉRÉDITAIRES MONOGÉNÉTIQUES.

LEUR PROCESSUS (1)

PAR

Paul CARNOT

Greffes animales. — Quoique d'un développement beaucoup moindre que les greffes végétales, et d'applications pratiques beaucoup plus restreintes jusqu'ici, les greffes animales n'en sont pas moins d'un grand intérêt génétique : elles réalisent, en effet, entre deux organismes, un *croisement, mais purement humoral* (comme dans les parabioses), *sans aucun échange nucléaire, chromosomique et génique*, en sorte qu'il est superficiel, très différent par là même du profond croisement fécondant, intersexuel et diplogamétique, où sont fusionnées, après méiose et amphimixie, toutes les unités nucléaires superposées qui servent de support aux qualités héréditaires.

La greffe, sur un autre organisme purement nourricier, se comporte, à la fois, comme une *culture* et une *inoculation cellulaires* :

a. En tant que *culture cellulaire in vivo*, la greffe est partiellement comparable aux *cultures in vitro* qu'on sait réaliser depuis Harrison, Ebeling et Carrel. Sa destinée dépend, notamment, du *mode d'ensemencement*, ainsi que des qualités, nutritives et respiratoires, du *milieu* d'implantation où elle doit proliférer.

Mais elle dépend aussi de la *vitalité* et de la *prolificité* de *la cellule transplantée*. Elle évoluera d'autant mieux qu'il s'agira d'animaux inférieurs, dont les cellules sont élémentaires, rustiques, moins différenciées et davantage *totipotentes* : elle sera, alors, presque aussi facile que la régénération (qui obéit, en partie, aux mêmes lois) ; par là, elle se rapproche des greffes végétales et peut réaliser aussi, par voie agame et monogénétique, un Individu nouveau *presque* complet.

Par contre, chez les animaux supérieurs (Vertébrés à sang chaud : Mammifères, Homme), la greffe est, toujours, d'implantation et de survie difficiles et aléatoires :

Comme les cultures de tissus *in vitro*, elle dépend beaucoup de la hiérarchie et de la complexité des cellules : plus aisée pour les fibroblastes, par exemple, que pour les cellules rénales ou nerveuses, pour l'épiploon que pour une glande viscérale ou endocrine.

L'évolution des cellules greffées dépend, pour une grande part, de leur *âge*, la greffe étant d'autant plus facile que le donneur est plus jeune. Les cellules embryonnaires, surtout, sont remarquables par leur activité proliférative et morphogène, comme si, tout fraîchement dérivées de la *copula*, elles avaient conservé une partie de sa capacité cytopoiétique et organisatrice.

b. En tant qu'*inoculation cellulaire* à un autre organisme, la greffe provoque, d'autre part, des *réactions de défense anti-xéniques* (qui existent peu pour les cultures *in vitro*), d'autant plus importantes qu'il y a plus de différences génétiques entre donneur et receveur : elles s'opposent à l'envahissement de l'organisme récepteur par une greffe étrangère (de même que nous les verrons faire obstacle, lors de fécondations croisées, à des hybridations trop divergentes.)

Par exemple, pour les transfusions sanguines (qui sont des greffes intraveineuses massives de cellules circulantes), on connaît les précipitines, les agglutinines, les lysines, les anticorps, etc., qui font obstacle aux croisements du sang entre Espèces différentes, en les rendant très dangereux.

Même entre Individus de même Espèce, voire de même Famille, la transfusion peut encore provoquer des accidents que l'on évite depuis que l'on sait, avec Landsteiner, dépister les groupes sanguins incompatibles. Or, même entre donneur et receveur de même groupe, voire de même « génie » familiale, il semble bien que la vie des cellules circulantes ainsi greffées soit éphémère, en sorte que la transfusion apparaît bien davantage comme un échange humoral que comme un échange cellulaire.

Nous avons, à maintes reprises (et avec peu de succès), cherché à injecter par voie veineuse des cellules dissociées venant d'animaux pourtant de même Espèce. Par exemple, nous injections, dans le réseau porte, des cellules dissociées d'estomac, d'intestin, de pancréas, nous efforçant à copier le processus embolique qui, au cours des néoplasmes portaux, donne naissance à des greffes secondaires dans le foie. Or nous n'arrivions, sur les coupes de foie, à suivre l'évolution des cellules ainsi greffées par voie portale que pendant peu de temps, leur mode de disparition étant, d'ailleurs, difficile à suivre et à préciser.

De même, les transplantations massives (par exemple, par anastomoses vasculaires, chez le Chien, d'une patte, d'un rein, réalisées par Carrel) ne donnent pas lieu à des reprises durables.

Les greffes réalisées par voie péritonéale ou sous-cutanée, d'implantation et de nutrition plus

(1) Suite du numéro du 20 novembre 1943. Extrait d'un livre, en préparation, *sur la Biologie et la Pathologie sociales de la Famille.*

difficiles, sont, *a fortiori*, plus aléatoires encore. Lorsque nous faisions, par exemple, sur surface séreuse, des greffes de muqueuses (estomac, intestin, vésicule), nous n'obtenions jamais de résultats par hétéro-greffes, et très rarement par homo-greffes : seules, les auto-greffes nous donnaient des évolutions sûres, avec les formations kystiques et polykystiques que nous avons décrites.

En raison, surtout, des défenses anti-xéniques de protection génétique, on peut émettre les règles générales suivantes :

1° Les *hétéro-greffes*, réalisables entre Espèces voisines chez les Végétaux, chez les Animaux inférieurs, et pendant les tout premiers temps de la vie embryonnaire, sont impossibles chez les Animaux supérieurs adultes et chez l'Homme. Les réussites de greffes croisées, même entre Espèces voisines (Anthropoïde et Homme, par exemple), sont, vraisemblablement, à interpréter tout autrement : par suggestion ou par résorption lente d'hormones au niveau du greffon.

Nous verrons, de même, étroitement limités les croisements sexuels entre Espèces voisines, soit par stérilité, soit par léthalité des produits, ou encore, de façon plus lointaine, par infécondité des hybrides (Mulets notamment).

2° Les *homo-greffes*, elles-mêmes, entre animaux différents de même Espèce, ont un très faible pourcentage de réussite, à tel point que, pratiquement, on ne peut pas compter sur cette méthode thérapeutique, qui serait cependant si séduisante en raison de ses énormes avantages : il serait, en effet, bien tentant de remplacer, chez l'Homme, un organe usé, malade ou traumatisé, par un organe neuf emprunté à un être similaire (ou, même, à une culture de tissus), comme on le fait, tous les jours, pour les pièces de rechange de nos machines afin d'en prolonger la durée.

Mais il nous semble que ces échecs ne doivent pas être considérés comme définitifs : peut-être serons-nous davantage maîtres de l'évolution des homo-greffes thérapeutiques lorsque nous saurons mieux surmonter certains processus anti-xéniques de défense génétique qui s'opposent à leur évolution. Mais nos essais, à cet égard, ont, jusqu'ici, été peu fructueux : nous y reviendrons à propos des réactions anti-xéniques.

3° Les *auto-greffes* n'ont pas les mêmes inconvénients. De fait, leur pourcentage de réussite est beaucoup plus satisfaisant. Il en est ainsi pour les greffes dermo-épidermiques de Reverdin ou pour les larges transplantations cutanées en plusieurs temps, les conditions humorales n'étant pas modifiées, et les modes d'implantation et de vascularisation faisant seuls obstacle à la reprise. Mais les avantages généraux, sinon locaux, de ces auto-greffes sont restreints, du fait que les cellules greffées ne peuvent provenir que du sujet lui-même.

Comme nous l'avons vu pour les greffes végétales, il est à remarquer que l'« hybridité de greffe » (dans les limites où peuvent la permettre les défenses anti-xéniques), par croisement humoral entre donneur et receveur, n'est jamais une hybridité nucléaire, chromosomique et génique : toutes les cellules dérivées des cellules greffées reçoivent et se transmettent les seuls facteurs génétiques du donneur, *sans aucun mélange nucléaire avec les cellules du receveur*. La greffe reste donc en parabiose : elle est comme un corps étranger et garde presque toute son individualité génétique, ce qui explique, peut-être, en partie ses échecs. Les différences entre l'hybridité humorale de greffe (minime) et l'hybridité chromosomique de fécondation (capitale) nous font vivement sentir le caractère chromosomique primordial des transmissions héréditaires, que celles-ci soient monogénétiques comme dans les greffes agames, ou polygénétiques comme dans les croisements sexués.

Greffes germinales. — Peut-être y aurait-il lieu de considérer à part les *greffes germinales*, qui semblent évoluer mieux que les *greffes somatiques*.

Les cellules germinatives ont, en effet, une grande individualité. Elles se déplacent dans les tissus et, à maturité, elles sont destinées à essaimer : soit dans les trompes ou l'utérus (où l'ovule fécondé se nidifie par *auto-greffe*) ; soit, même, au sein d'un autre organisme (où le spermatozoïde rencontre l'ovule et se fusionne avec lui par *homo-greffe*, mais où les *hétéro-fécondations* échouent comme les *hétéro-greffes*.)

Mais, même avant leur maturité gamétique, les cellules germinatives semblent avoir une particulière autonomie :

On sait que, dès le XVIIIe siècle, Hunter avait réussi à greffer des testicules sur la poule castrée et à modifier, ainsi, le sexe de ses caractères secondaires. Pézard et Caridroit, Sand, Lichtfuss, etc., ont réalisé, à cet égard, de très belles expériences de greffe et d'inversion sexuelle.

Bien plus, avec Guthrie chez la Poule, avec Magnus, Castle et Philipps chez les Mammifères, les homo-greffes d'ovaire ont donné lieu au développement d'embryons dont les caractères génétiques montraient qu'ils provenaient, sans conteste, de la gamète du donneur. On a cité quelques cas semblables chez la Femme, après homo-greffes chirurgicales d'ovaires.

Greffes embryonnaires. — Beaucoup plus intéressantes encore sont les greffes des cellules embryonnaires, et nous recommandons vivement la lecture du livre, si suggestif et si personnel, de Raoul-Michel May sur les Cellules embryonnaires (Gallimard, éditeur, 1938), dont l'intérêt, même pratique, est capital.

Les greffes d'embryon sur embryon ont été réalisées dès 1894 par Born et ont donné lieu à une étonnante microtechnique d'embryologie expérimentale qui a conduit à de magnifiques découvertes.

On sait que, si on détruit une des premières cellules de dédoublement de la *copula*, deux éventualités peuvent se produire : soit que, dans les *œufs à mosaïque* étudiés par Chabry et par W. Roux, leur destruction entraîne l'absence de développement de parties définies (qui sont ainsi démontrées en provenir) ; soit que, dans les *œufs à régulation*, il y ait une *régénération* telle que la cellule détruite est remplacée et que le développement *complet* de l'embryon se poursuit, au moins quelque temps.

Or, si on greffe ces cellules embryonnaires (celles, notamment, de la lèvre blastoporique) en un autre point de l'embryon, il se produit un développement des parties qu'elles engendrent d'habitude, même en un point tout autre, avec sa morphogenèse analogue à celle du segment primitif déplacé.

Fait capital, Spemann a montré que, tuées, ces cellules agissent encore, chimiquement, par des « *organisines* » qui rendent compte de la morphogenèse de la greffe.

On en arrive, ainsi. à penser qu'à côté des « *Cytopoiétines* » activant la prolifération cellulaire (que nous avons décrites chez l'embryon et dans les tissus en régénération dès 1906, et qui ont été si remarquablement utilisées par Carrel sous le nom de *tréphones* pour activer les cultures de tissus) il y a encore des « *Organisines* » décrites par Spemann et qui sont, *chimiquement* aussi, responsables de la morphogenèse embryonnaire.

Les cellules embryonnaires semblent donc avoir hérité directement à la fois des propriétés cytopoiétiques et organisatrices de la *copula*, et cette activation apparaît, pour les deux, de nature chimique, indépendante de la vie cellulaire.

Pratiquement, les greffes embryonnaires comportent de grandes espérances :

Dès 1864, Paul Bert avait greffé des queues et des pattes de ratons nouveau-nés sur leurs frères de même portée et obtenu, après trois mois de transplantation, des membres ayant presque la croissance des témoins.

De même, en 1897, Christini et Ferrari ont greffé du tissu thyroïdien et parathyroïdien de fœtus ou de nouveau-né de rats et constaté leur réussite.

R.-M. May, chef des travaux d'anatomie comparée à la Faculté des sciences, mon ancien chef de laboratoire à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, a étudié, très méthodiquement, les « *greffes bréphoblastiques* » provenant d'embryons de rat, qu'il transplantait dans les milieux aqueux de l'œil (pour faciliter, au début, leur nutrition par endosmose) : il a, ainsi, greffé, avec succès, des ovaires, des thyroïdes, des parathyroïdes, des hypophyses embryonnaires, l'évolution de ces homo-greffes étant prouvée par la survie des sujets lorsqu'on leur extirpait, en totalité, les glandes correspondantes indispensables.

Même chez l'Homme adulte, ces greffes bréphoblastiques suscitent de vives espérances. Par exemple, avec May, nous avons, grâce à notre ami Brindeau, pu greffer à un addisonien (ayant des capsules surrénales détruites par tuberculose) du tis u cortical d'embryon humain recueilli aussitôt après une embryotomie. Les premiers résultats ont paru favorables et de même ordre qu'après injection de cortine ; mais les greffes se sont ensuite résorbées : la technique doit donc en être encore perfectionnée. Ces greffes embryonnaires sont autrement séduisantes que l'implantation, sous la peau, de provisions d'hormones cristallisées (dont la résorption risque d'être brutale et dangereuse).

Il nous semble que, si on arrivait à annihiler les défenses anti-xéniques, peut-être les homo-greffes évolueraient-elles plus favorablement !

Une bien curieuse expérience de Murphy, relatée dans le livre de May, donne, à cet égard, quelques précisions. Il a vu que des greffes embryonnaires de Poule, de Souris, de Rat, sur embryon de Poulet (soit dans les membranes, soit dans le corps même de l'embryon) réussissaient avant le dix-neuvième jour d'incubation et échouaient ensuite. Or il a pu rétrécir la période favorable et hâter la résistance à l'implantation de la greffe par l'insertion de tissus adultes, de cellules néoplasiques ou, même, de cultures de cellules.

Nous retrouverons bientôt, dans leur ensemble, ces processus anti-xéniques, d'une très grande importance, à propos de certaines stérilités familiales après fécondation croisée trop divergente.

MÉCANISME DES TRANSMISSIONS HÉRÉDITAIRES MONOGÉNÉTIQUES

Les multiples types de reproduction agame monogénétique que nous venons de rappeler, si différents paraissent-ils, sont, en fait, compa-

rables en ce sens que les transmissions héréditaires s'y font *directement de cellule à cellule*, sans mélange, avec une entière pureté génétique, donc bien différentes du brassage bisexué, réalisé par les reproductions croisées polygénétiques.

Par quel mécanisme se font ces transmissions directes, qui permettent l'étude de l'hérédité dégagée des complications du croisement ?

Cette transmission, de cellule à cellule, est presque exclusivement nucléaire : car une cellule privée de noyau (dans les expériences de mérotomie, par exemple) ne peut plus ni vivre ni proliférer.

Cependant, pour une faible part, elle peut être *influencée* par voie *humorale* et *cytoplasmique*.

A. Transmission chromosomique de l'hérédité directe. — *Dans la cellule,* le *noyau, par ses chromosomes, véhicule tous les « facteurs héréditaires ».*

Les chromosomes, bien que colorables seulement, jusqu'ici, aux phases d'activité reproductrice, semblent cependant avoir une existence permanente, puisque tous leurs éléments, si complexes, se retrouvent, et dans le même ordre, de cellule-mère à cellule-fille. D'ailleurs, Bular, Martens, Chambers les ont vus, sans coloration, sur certaines cellules au repos

Leur *fixité* et leur *spécificité* semblent bien établies :

Pour chaque cellule d'une Espèce, végétale ou animale, il y a le même nombre de chromosomes, distribué par *paires homologues* : deux pour *l'Ascaris megalocephala monovalens* ; quatre pour l'*A. bivalens* ; huit pour la Drosophile ou Mouche du vinaigre (qui a fourni l'immense majorité des documents génétiques) ; 48 chez l'Homme, chez le Macaque ; 60 et plus chez les Papillons, etc.

Chaque chromosome a sa *forme* et peut être, parfois, facilement repéré (hétéro-chromosome sexuel, crochu, de la Drosophile, par exemple).

Il est, lui-même, *décomposable en unités plus petites*, que l'on a pu étudier de très près, malgré leur extrême petitesse (à la limite de visibilité microscopique), grâce aux chromosomes géants des cellules salivaires de larves de Diptères, qui ont plus de cent cinquante fois la longueur des autres cellules.

Le chromosome est, en effet, décomposable en *fibrilles, bandes claires et obscures, chromomères* (qu'on a tendance à assimiler aux fameux *gènes*).

Lors des mitoses, les *chromomères* sont disposés, dans le même ordre, sur les deux *chromatides-filles* résultant de la fissuration du *chromosome-mère* : on a, ainsi, compté de 5 à 10 000 grains, de 20 mμ environ, pour 2 650 bandes, sur les chromosomes géants de Drosophile...

Rien, d'ailleurs, ne permet de supposer que l'on ait atteint, là, la plus petite unité vivante imbriquée de la Cellule. Nous savons, au contraire, que nombre de « facteurs héréditaires » sont *liés* (facteurs *sex-linked*, par exemple) en sorte qu'on peut en prévoir la dislocation.

Nous approchons, cependant, de la limite, puisque l'on admet des gènes de 50 micro-μ (millièmes de millième de millimètre) et que l'on connaît de très grosses molécules chimiques (celle de l'hémocyanine, par exemple) qui ont déjà 24 micro-μ. Le fossé semble donc près d'être comblé entre les gènes et les molécules chimiques.

De fait, Koltzoff, miss Wrinch ont déjà figuré des formules chimiques d'amido-acides, avec d'innombrables chaînes latérales qui seraient, chacune, caractéristiques d'un « facteur héréditaire »...

D'après Astbury et Bell, les unités de polypeptides, ne mesurant guère que 0,334 mμ de longueur, pourraient se répéter pour former des unités atteignant jusqu'à 100 mμ.

Comme pour les virus-protéine cristallisés, nous arrivons, ainsi, à la zone intermédiaire, de plus en plus étroite, qui sépare les plus petites unités vivantes des plus grosses molécules chimiques...

Réfléchissons, maintenant, que, si chaque noyau cellulaire humain a ses 48 chromosomes (dont chacun a ses chromomères, eux-mêmes décomposables en innombrables grains d'hérédité et correspondant, chacun, à un caractère génique bien défini), toutes les fois que cette cellule se divisera en deux cellules-filles il y aura, nécessairement, *dédoublement simultané de toutes ses unités nucléaires imbriquées*, puisque chaque cellule-fille héritera, à égalité, de la totalité des « facteurs héréditaires » de la cellule-mère. Eux-mêmes, dédoublés, seront transmis, interminablement, de cellule à cellule (et uniquement par voie agame) aux milliards de noyaux qui, successivement, dérivent les uns des autres, à partir de l'œuf initial.

Pareil invraisemblable travail de division, extrêmement précis, se répétera donc des millions et des milliards de fois à tous les moments de la vie individuelle....

Or, si on est effaré de la multiplicité des transmissions chromosomiques et géniques à chacune de nos incomptables divisions cellulaires, on l'est davantage encore de l'extraordinaire précision avec laquelle chacun des chromosomes, des chromomères, des grains, ainsi dédoublés, se retrouve,

à sa place, où il semble qu'on ait pu les repérer par l'analyse génétique aussi sûrement que les physiciens repèrent les raies spectrales...

Réfléchissons encore à ce que nous savons des modes de prolifération cellulaire, nucléaire et chromosomique :

Deux modes, seulement, de division nous sont connus pour tous les Êtres vivants : la *division directe (amitose)* et la *division indirecte (mitose* ou *caryocinèse)*.

La division directe ou **amitose**, par scissiparité ou bourgeonnement, apparaît comme un processus si grossier qu'elle semble bien incapable de pouvoir assurer une transmission égalitaire de chacun des milliers d'éléments nucléaires imbriqués. Elle semble réservée aux cellules simples, peu riches en facteurs génétiques, et aux divisions d'urgence, ultra-rapides, qu'on observe souvent aux phases de croissance, de régénération et en pathologie. Cependant, quelques types de cellules compliquées n'ont encore montré que ce mode de division, probablement par insuffisance de nos techniques de coloration.

La division indirecte ou **mitose**, par contre, est un processus d'une étonnante minutie : elle nous apparaît comme une *mécanique de précision*, un *distributeur automatique de chromosomes et de gènes*...

Les phases successives de la mitose comprennent, en effet, pour chaque chromosome déspiralé et devenu colorable, une *prophase* où il se fissure et se dédouble longitudinalement, chaque fibrille ayant, en même place, un représentant de chacun de ses éléments dédoublés eux aussi.

Puis, à la *métaphase*, chaque V équatorial dédoublé s'individualise complètement, pour regrouper, à l'*anaphase*, un exemplaire de tous les éléments homologues autour d'un des deux asters : enfin, à la *télophase*, se reconstituent définitivement les spirèmes jumeaux des deux noyaux-filles, dont le cytoplasme se divise aussi.

Or pareil mécanisme de précision, si compliqué soit-il, paraît indispensable pour assurer une égale répartition des milliers d'unités imbriquées qui se divisent avec le noyau et pour réaliser, ainsi, une très élective distribution des milliers de facteurs héréditaires intégralement transmis à chaque cellule-fille, bien que, de temps en temps, il y ait quelques *rates* qui expliquent certaines *mutations*.

Si étonnante que soit la complexité de cette transmission, elle est cependant rapide : d'après Belar, la mitose de certains Protistes se fait en trente minutes ; celle de certaines cellules végétales en cinq heures ; d'après Justin Jolly, la mitose, suivie sous le microscope, de jeunes hématies nucléées d'Amphibies demande deux heures. G. Lévy, sur des cultures de tissus, a vu des mitoses de fibroblastes en une demi-heure. Stancerays a noté cinq à dix minutes pour la prophase, moins de cinq minutes pour la métaphase, dix minutes pour l'anaphase, plus de vingt minutes pour la télophase : en tout, trois quarts d'heure pour une mitose embryonnaire.

Mais, si compliquée que nous apparaisse la *mitose équationnelle* pour la multiplication agame de toutes les cellules de notre organisme, cette complexité est encore loin de celle des *mitoses réductionnelles* des deux gamètes, mâle et femelle, avec fusion, dans la copula, de leurs deux demi-noyaux et fusion simultanée de chacun de leurs chromosomes homologues, puis de chaque fibrille, de chaque réseau et de chaque grain génique, telle que nous la verrons dans la fécondation croisée pour la transmission, à l'unique cellule-fille la *copula*, à la fois de tout le patrimoine héréditaire des deux géniteurs.

Cytoplasme et hérédité. — Si des arguments nombreux et puissants ont été donnés à l'appui de la transmission chromosomique des facteurs héréditaires, actuellement hors de conteste, cependant il ne faudrait pas, comme font trop de Généticiens, ne considérer, dans le problème des transmissions héréditaires, que le seul noyau et ses chromosomes. *La cellule est un tout indissociable*, où le cytoplasme joue aussi son rôle, impressionne le noyau et peut en modifier la constitution génique. Quelques arguments très forts ont été donnés déjà — mais assez timidement — en faveur d'un rôle, réduit mais réel, des humeurs circulantes agissant à la fois sur le cytoplasme et sur le noyau, et par le cytoplasme sur le noyau :

Par exemple, nous avons vu, chemin faisant, les influences des hormones sexuelles sur les plumes de repousse des Oiseaux, influences capables de changer la détermination génique de leurs caractères sexuels secondaires, telle qu'elle est transmise chromosomiquement de cellule en cellule au niveau des papilles dermo-épidermiques.

Autre exemple : chez l'Homme mâle seulement, les poils de l'extrémité de la moustache, à caractères génétiques transmis de façon très fidèle de père en fils (à travers les cellules épidermiques des bulbes pileux, mais à partir du noyau unique de la *copula*), ne se développeront qu'à la puberté, sous des influences hormonales complexes, changeront similairement de couleur aux mêmes

places et aux mêmes âges chez le père et le fils (en devenant, par exemple, blonds, puis bruns, puis blancs), subiront les effets de la vieillesse, des chagrins, de la maladie, ces actions incessantes modelant, pour ainsi dire, leurs qualités génétiques originelles.

Ou encore : chez la Femme, de mère en fille, se transmet une même aptitude des cellules mammaires à une lactation abondante : il y a, cependant, nécessité, pour leur activation, d'actions hormonales complexes, hypophysaires et génitales, modifiant, *à certains moments*, le génotype familial.

Un autre argument, donné par Guyenot, est la *localisation* effective des caractères génétiques sur telle ou telle cellule. Comment se fait-il, par exemple, que le caractère « pigmentation des yeux » manifeste uniquement son action sur les cellules productrices ? Comment, dans certaines expériences sur l'hérédité du cancer, y a-t-il parfois transmission génétique de l'aptitude cancéreuse à *un seul groupe de cellules* (mammaires par exemple), alors que toutes les garnitures chromosomiques héritées de la *copula* devraient être pareilles ?

Malgré la défaveur actuelle des théories lamarckiennes, il paraît imprudent de nier l'influence des *milieux extérieurs* sur l'hérédité, influence qui, à nous médecins, paraît souvent frappante et qui, vraisemblablement, agit en modifiant les gènes et leurs agencements : le fait est bien connu, maintenant, pour diverses radiations de faible longueur d'ondes, agissant, de l'extérieur, pour engendrer nombre de *mutations* nucléaires et chromosomiques.

Tout en maintenant aux chromosomes le rôle primordial dans les transmissions héréditaires, nous sommes donc portés à admettre que les conditions humorales (endocriniennes notamment) et les conditions physico-chimiques agissant de l'extérieur pèsent plus ou moins sur ce mécanisme. Nous aurons à revenir maintes fois sur ces graves questions, qui ont leur répercussion directe sur l'hérédité familiale.

Nous aborderons, maintenant, avec les reproductions sexuelles, diplogamétiques et polygénétiques, les transmissions héréditaires, autrement complexes, par croisement intersexuel, lorsque aux transmissions chromosomiques directes des reproductions agames monogénétiques se superposent les phénomènes de méiose et d'amphimixie, grâce auxquels est réalisé, à chaque fécondation, un prodigieux brassage polygénétique.

(A suivre.)

TECHNIQUE ET INDICATIONS DE LA LAPAROSCOPIE (1)

PAR

J. LE MELLETIER

L'exploration endoscopique de la cavité abdominale fut pratiquée pour la première fois chez l'animal par Kelling, mais le mérite de son application à l'homme dans un but diagnostique revient sans conteste à Jacobæus, qui en mit la technique au point en 1912, avant celle de la pleuroscopie. Ultérieurement, la laparoscopie connut une certaine extension à l'étranger, notamment en Allemagne, où elle fit l'objet de travaux d'Unverricht, Korbsch, Kalk, etc., et aux États-Unis, où elle fut largement utilisée, notamment par Bernheim, Ruddock. En France, malgré un article de Jacobæus dans le *Journal médical français* et deux autres dus à Renon et Rosenthal (1913), elle resta pratiquement ignorée. La récente extension du pneumopéritoine comme mode de traitement de la tuberculose intestinale et pulmonaire devait attirer tardivement l'attention sur cette méthode : en 1942, Belbenoît signalait son intérêt pour le diagnostic de la tuberculose intestinale ; en février 1943, notre ami M. Fourestier lui consacrait un article dans *La Presse médicale* et rapportait les résultats de cinq interventions personnelles (dont la première remontait à mars 1941). A la même époque, indépendamment de ces auteurs, dont nous ignorions les travaux, nous traduisions le manuel de Korbsch, l'article de Ruddock et faisions nos premiers examens laparoscopiques à la Clinique médicale de l'hôpital Cochin, encouragé par notre maître M. le professeur Harvier, qui nous facilitait grandement la tâche en nous ouvrant largement son service. Depuis lors, nous avons pu acquérir une pratique suffisante de la méthode, perfectionner notre technique, et nous trouvons dans la laparoscopie un procédé d'exploration simple et inoffensif, souvent capable de préciser le diagnostic d'affections devant lesquelles la clinique restait hésitante.

Technique. — Nous utilisons le même matériel endoscopique que pour la pleuroscopie exploratrice. Il comporte un endoscope à vision indirecte de 5 millimètres de diamètre et 26 centimètres de long (pleuroscope type Jacobæus-Unverricht du modèle habituel), avec son câble et sa pince contact, un petit transformateur semblable à ceux couramment utilisés en oto-rhino-laryngologie, un trocart, une canule droite et une canule munie d'un ajutage latéral (canule dite à désinsufflation des pleuroscopistes). Le calibre de la canule doit être très exactement adapté à celui de l'endoscope pour éviter la déperdition excessive d'air pendant la durée de l'examen. Actuellement, nous obturons notre canule tant que l'endoscope n'est pas en place avec un petit bouchon de caoutchouc ; il en résulte des fuites de gaz excessives et nous faisons construire pour éviter celles-ci un dispositif à soupape analogue à celui des cystoscopes.

Il est préférable d'opérer sur un sujet à jeun. Avant l'examen, on fait vider la vessie et on injecte 1 centigramme de chlorhydrate de morphine ou, mieux, une ampoule de codéthyline-camphre.

L'intervention doit être menée avec les mêmes précautions d'asepsie qu'un acte chirurgical.

Elle comporte trois temps : création préliminaire

(1) Nous préférons le terme de laparoscopie à celui de péritonéoscopie employé par Ruddock et repris par Fourestier, d'abord parce qu'il fut le premier employé par Jacobæus, puis en France par Renon, ensuite parce que l'exploration porte non seulement sur la séreuse péritonéale elle-même, mais aussi sur les organes abdominaux.

d'un pneumopéritoine, mise en place de l'endoscope, examen endoscopique proprement dit.

a. *Pneumopéritoine.* — La technique du pneumopéritoine diffère un peu suivant qu'on s'adresse à un ascitique ou à un sujet à ventre sec.

S'il y a de l'ascite, il est nécessaire d'évacuer d'abord le liquide aussi complètement que possible suivant la technique habituelle. Ensuite, nous injectons par le trocart à paracentèse et à l'aide d'un appareil à pneumothorax une quantité d'air filtré à peu près égale à celle du liquide évacué, suffisante pour que le ventre soit tendu sans être douloureux. D'autres utilisent l'oxygène, mais la nature du gaz est sans importance. Pendant l'intervention, on compense les fuites en injectant fréquemment de l'air soit par le trocart à ponction laissé en place, soit par l'ajutage latéral de la canule spéciale relié en permanence à l'appareil à pneumothorax.

Sur les ventres secs, nous utilisons pour la création du pneumopéritoine une simple aiguille de Kuss à biseau court, enfoncée de préférence sur la ligne médiane, à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic, car c'est une zone peu vascularisée, et celle où la pénétration de l'air est la plus aisée. La meilleure manière de faire consiste à prendre entre le pouce et l'index de la main gauche un pli de peau épais dans lequel on enfonce l'aiguille très obliquement, biseau en bas. On retire alors le mandrin, on vérifie qu'il ne s'écoule pas de sang et on relie à l'appareil de Kuss, en position d'insufflation, le flacon mobile au haut de sa course. Si le gaz pénètre facilement, l'aiguille est bien dans le péritoine, sinon il faut l'enfoncer un peu plus. La quantité d'air qu'on peut introduire ainsi varie habituellement de 3 à 5 litres ; on arrête l'insufflation lorsque le malade accuse une sensation de gêne légère. Comme dans le cas précédent, l'aiguille peut être laissée en place pour permettre le renouvellement de l'air échappé en cours d'intervention, ou bien on peut utiliser la canule à embout latéral.

b. *Mise en place de l'endoscope.* — Le trocart est introduit en un point de la paroi variable suivant la région à explorer. Les seuls organes dangereux à éviter sont normalement l'artère épigastrique (dont le trajet se projette schématiquement sur une ligne joignant le milieu de l'arcade crurale à l'ombilic, mais est en réalité sujet à variation) et le ligament suspenseur du foie.

Les points de pénétration les plus favorables sont situés : pour le foie, à un travers de main environ à droite de l'ombilic et un peu en dessous du bord inférieur de l'organe repéré avant le pneumopéritoine ; — pour la face antérieure de l'estomac, à gauche de la ligne médiane, à deux ou trois travers de doigt au-dessous du rebord costal, — pour les anses grêles, à un ou deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic ; — pour les organes du petit bassin, à trois travers de doigt environ en dedans de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche (malade en position de Trendelenburg). Lorsqu'il s'agit d'une ascite de cause incertaine, le mieux est d'introduire le trocart à hauteur de l'ombilic et à un travers de main à droite de lui (Korbach) ou un peu plus haut, de façon à explorer en même temps le foie, le péritoine pariétal et les anses grêles.

Au point choisi, avec une fine aiguille montée sur une seringue de 5 centimètres cubes, on introduit un demi-centimètre cube de novocaïne à 1 p. 100 dans le derme, 2 centimètres cubes environ dans le tissu cellulaire sous-cutané, puis on enfonce jusqu'au moment où l'aspiration ramène de l'air ; on retire alors un peu et on injecte le liquide restant dans le tissu sous-péritonéal.

On fait ensuite une boutonnière cutanée d'un demi-centimètre environ avec un bistouri, puis on perfore les autres plans avec le trocart monté sur la canule. On retire alors le trocart et on le remplace rapidement par l'endoscope pour éviter la déperdition d'air.

Quand l'exploration est terminée, on chasse la plus grande partie de l'air par la canule en appuyant sur le ventre, on retire les instruments, on ferme avec deux agrafes de Michel, et on recouvre de deux compresses maintenues par une bande d'adhésif ou un bandage de corps. Ces agrafes sont enlevées le quatrième jour.

L'intervention n'est pas douloureuse. Elle n'est suivie d'aucune fatigue, d'aucune modification thermique, et ne nécessite pas d'immobilisation au lit.

Chez les ascitiques, elle ne présente pas plus de risques que la ponction. Pour éviter l'écoulement de liquide parfois observé les jours suivants, il est bon de mettre plusieurs agrafes serrées les unes contre les autres et de laisser dans le péritoine, en fin d'intervention, une certaine quantité d'air, de façon que la petite plaie ne soit pas baignée par le liquide.

Chez les sujets à ventre sec, les dangers théoriques sont ceux du pneumopéritoine. Le principal est le risque de blesser l'intestin. En réalité, les recherches sur le cadavre ont montré que les anses fuient devant l'aiguille ou le trocart et ne peuvent être lésées que si elles sont fixées par des adhérences pathologiques. Pour éviter le risque que peuvent faire courir celles-ci, il est prudent de ne jamais enfoncer l'aiguille au voisinage d'une cicatrice opératoire, et de refuser la laparoscopie aux sujets qui ont présenté une suppuration abdominale prolongée ou des interventions itératives. Après le pneumopéritoine, des adhérences cliniquement insoupçonnées se révèlent quelquefois par une asymétrie de distension ou un aspect capitonné du ventre qui indiquent leur siège. En outre, il faut toujours vérifier la sonorité de la région choisie et explorer à cet endroit la cavité péritonéale avec l'aiguille avant d'enfoncer le trocart.

Les mêmes précautions évitent l'hémorragie par blessure d'un vaisseau interne. L'emphysème sous-cutané parfois observé est un incident sans gravité.

En réalité, le danger de la méthode est minime, certainement très inférieur à celui de nombreux procédés de diagnostic d'utilisation courante, à la condition d'observer les précautions que nous avons indiquées. Dans la statistique de Ruddock, portant sur 500 cas, la mortalité a été de 0,2 p. 100, *elle a toujours été le fait d'une hémorragie après biopsie.*

c. *Examen endoscopique.* — En enfonçant très peu l'endoscope, on prend d'abord une vue d'ensemble et on identifie les organes visibles. Ensuite, en rapprochant l'optique, on examine successivement le péritoine pariétal, puis la surface des viscères. Sur un sujet normal en décubitus dorsal, dont le ventre est suffisamment distendu par l'air injecté, on peut ainsi explorer :

— Une grande partie du péritoine pariétal, depuis le versant antérieur des coupoles diaphragmatiques jusqu'au-dessous des orifices inguinaux ;

— La plus grande partie de la face antéro-supérieure et le bord antérieur du foie décollé par le pneumopéritoine de la coupole diaphragmatique, à laquelle il reste amarré par le ligament suspenseur ;

— Une grande partie de la grosse tubérosité de l'estomac, la face antérieure du corps et du pylore ;

— Le grand épiploon, à travers lequel transparaît le relief du côlon transverse ;

— Les anses grêles, dans la mesure où elles ne sont pas recouvertes par le grand épiploon ;

— Les côlons ascendant et descendant.

La vésicule biliaire est visible seulement lorsqu'elle est pleine ou pathologiquement augmentée de volume.

La rate n'est pas normalement accessible, elle peut le devenir lorsque existe une splénomégalie.

En changeant le malade de position, on élargit notablement le champ d'exploration. La position demi-assise dégage plus largement la face supérieure du foie. Le décubitus latéral donne une meilleure vision sur les côlons, en particulier sur les angles coliques, la grosse tubérosité de l'estomac, et permet une vue plus étendue du péritoine pariétal. La position de Trendelenburg surtout donne une excellente vue des organes du petit bassin, que ne viennent plus masquer les anses intestinales.

Résultats de l'examen. — Les renseignements les plus précieux fournis par la laparoscopie concernent surtout la séreuse péritonéale et le foie. Sur l'état anatomique de ces organes, elle renseigne mieux que n'importe quelle autre méthode médicale. Les granulations péritonéales d'une péritonite tuberculeuse, les gros noyaux blanc jaunâtre d'un cancer propagé au péritoine, les adhérences péritonéales présentent le même aspect qu'à la laparotomie ou sur une planche d'atlas.

De même un foie cirrhotique, les noyaux superficiels ou les taches de bougie d'un cancer secondaire, un foie verdâtre de rétention biliaire sont reconnaissables.

L'examen endoscopique permet aussi très souvent de reconnaître immédiatement la nature d'une tumeur abdominale palpable superficielle, lorsqu'il s'agit, par exemple, d'un cancer de la face antérieure de l'estomac ou du côlon qui a envahi la séreuse, d'une grosse vésicule, d'une métastase néoplasique du bord antérieur du foie ou du péritoine, d'une rate volumineuse.

Dans le domaine des affections digestives, le champ d'exploration de l'endoscopie est généralement limité aux lésions superficielles auxquelles participe la séreuse. Lorsque celle-ci n'est pas envahie, on peut quelquefois relever des anomalies de la coloration ou du péristaltisme d'un segment intestinal ; cette méthode permet parfois de reconnaître une tuberculose intestinale (Belbenoît) ou une néoplasie déjà étendue, mais elle ne constitue pas un procédé de diagnostic utile des cancers gastriques ou coliques au début (1).

D'autre part, toutes les lésions à développement postérieur, celles qui siègent dans des régions masquées par le foie, le grand épiploon et les anses grêles, en particulier celles qui intéresseut le pédicule hépatique et la presque totalité du duodénum, les lésions hépatiques qui n'atteignent pas la surface de l'organe échappent nécessairement à ce mode d'examen, à plus forte raison celles des organes rétropéritonéaux.

D'une façon générale, il faut s'en tenir strictement aux données de constatation immédiate, ne pas conclure à l'existence d'une tumeur profonde sur un soulèvement du grand épiploon par exemple, qui est très souvent le fait d'une ause sous-jacente distendue ; c'est une erreur que nous avons commise au début de nos explorations.

Indications. — De ce qui précède, il résulte que la laparoscopie trouve son indication dans tous les cas où la clinique et les examens paracliniques usuels permettent de soupçonner mais non d'affirmer une lésion péritonéale ou hépatique, ou restent hésitants sur la nature d'une tumeur abdominale superficielle.

Dans les ascites de nature incertaine, elle fait presque toujours aisément le départ entre cirrhose, péritonite tuberculeuse ou cancer secondaire.

Dans les hépatomégalies, elle distingue aisément une cirrhose d'un cancer, par exemple.

Dans les ictères prolongés, elle peut trancher le diagnostic lorsqu'elle montre des noyaux néoplasiques du foie ou du péritoine ; elle écarte à coup sûr l'hypothèse d'ictère par hépatite lorsqu'elle montre l'aspect verdâtre d'un foie de rétention et une grosse vésicule.

Qnand on hésite sur la nature d'une masse abdominale palpable, elle permet souvent, mieux que la radiologie, de déterminer son origine gastrique, hépatique, vésiculaire, intestinale, péritonéale... Au cours des formes non tumorales des cancers digestifs, l'endoscopie est parfois utile pour confirmer ou infirmer l'existence de métastases hépatiques ou péritonéales soupçonnées par la clinique.

Nous n'avons pas l'expérience de la méthode dans le diagnostic des affections du petit bassin, où elle a été employée avec succès à l'étranger.

La laparotomie exploratrice et la laparoscopie ne doivent pas être opposées l'une à l'autre, comme on l'a fait quelquefois à l'étranger. La première méthode, qui permet une investigation beaucoup plus complète, trouve son indication habituelle chez les malades aigus ou chroniques, habituellement justiciables d'un traitement chirurgical, dont elle constitue souvent le premier temps. La seconde, moins choquante, très bien supportée même par des malades dont l'état est grave ou désespéré, s'applique essentiellement au diagnostic d'affections médicales dans lesquelles on ne saurait proposer dans un but d'investigation une intervention chirurgicale non dépourvue de risques et souvent contre-indiquée. La laparoscopie se recommande par sa simplicité et son innocuité ; elle ne nécessite qu'un matériel simple, aisément transportable. Dans des indications limitées, mais du domaine de la médecine courante, en soumettant au contrôle de la vue la surface des organes abdominaux, elle donne des renseignements qu'aucune autre méthode n'est capable de fournir. Aussi mérite-t-elle d'entrer dans la pratique au même titre que les autres explorations endoscopiques.

(Travail de la Clinique médicale de l'Hôpital Cochin).

(1) Dans ce domaine, Ruddock aurait obtenu des résultats intéressants en combinant à l'examen endoscopique l'insufflation et la transillumination gastriques et recto-sigmoïdiennes. Nous n'avons pas l'expérience de ces méthodes combinées. Nous n'avons pas non plus pratiqué de biopsies sous endoscopie.

Bibliographie.

JACOBÆUS, Sur la laparoscopie et la thoracoscopie (*Journ. méd. franç.*, VII, 1913, et *Congrès de Londres*, 1913).

RENON, Technique et indications de la laparoscopie (*Rev. gén. de clin. et thérap.*, 1913, XXVII, p. 148, et *Paris méd.*, 1913, p. 700).

ROSENTHAL, Le laparothoracoscope de Jacobæus (*Bull. gén. de thérap.*, 1913, CLXV, p. 802).

UNVERRICHT, Weitere Ehrfahrungen mit der Kaustik im Pleuraraum und der Thoraco und Laparoscopie (*Z. Klin. Tbc.*, 1923, l. v., p. 296).

KORBSCH, *Lehrbuch und Atlas der Laparo und Thorakoscopie* (Munich, Lehmann, 1927).

KALK, Erfahrungen mit der Laparoskopie (*Zeits. f. Klin. Med.*, oct. 1929, Bd III et IV).

J.-C. RUDDOCK, Peritoneoscopy (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1937, vol. LXV, p. 623).

BELBENOIT, Pneumopéritoine et laparoscopie chez les tuberculeux pulmonaires (*Rev. de la tub.*, 1943, n°s 6-7-8, p. 217).

M. FOURESTIER, La péritonéoscopie (*Presse médicale*, 1943, n° 5, p. 46, et *Maladies du foie et de l'appareil digestif*, février-mars 1943, p. 32).

Nous avons eu connaissance de ce dernier article alors que le nôtre était déjà rédigé ; nous sommes heureux de constater que ses conclusions concordent avec certaines des nôtres.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 1-44. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1944. 5193. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631

REVUE ANNUELLE

LA TUBERCULOSE EN 1944

PAR

MM. P. LEREBOULLET, M. BARIÉTY et R. LESOBRE

Au seuil de cette année, nous venons rappeler quelques-uns des travaux consacrés, au cours de 1943, à la tuberculose. Ils furent nombreux, et seules les difficultés où nous sommes toujours et les restrictions qui sont imposées à tous nos périodiques médicaux nous empêchent de donner à cette revue l'importance qu'elle avait autrefois ; elles nous obligent à nous limiter à quelques sujets. Nous ne pouvons, pour cette raison, évoquer ici bon nombre des travaux apportés à la *Société d'études de la tuberculose*, qui a tenu d'intéressantes séances, et à sa filiale lyonnaise, qui a entendu des rapports fort intéressants et des communications importantes dont nous ne retiendrons que quelques-unes. C'est à regret que nous devons nous borner.

Mais, avant d'aborder cet exposé, c'est pour nous un pieux devoir de rappeler que la phtisiologie française a perdu, il y a quelques mois, l'un de ses plus illustres représentants, le professeur Émile Sergent. A maintes reprises, il avait apporté dans ce numéro annuel un de ses travaux, toujours basés sur des observations précises et pleins de suggestifs avis. Son élève très cher, le professeur Lian, a dit dans ce journal ce que fut sa carrière et quelle œuvre il a laissée. Qu'il nous soit permis une fois encore de saluer cette grande figure. En elle s'incarnaient les traditions les plus fières et les vertus les plus hautes. Son exemple peut à tous servir de méditation et de leçon.

Au début de notre revue, il n'est que juste de signaler le bel ouvrage publié par un autre de nos maîtres en phtisiologie, Édouard Rist, qui vient de publier un livre de près de 600 pages sur *Les Symptômes de la tuberculose pulmonaire, Clinique, Physiologie pathologique, Thérapeutique.* Il s'agit là d'un véritable monument où se concentre l'expérience de toute une vie. Conçu et écrit dans le meilleur esprit de la médecine française, cet ouvrage envisage sous tous leurs aspects les divers problèmes posés par ces symptômes. Une telle œuvre honore grandement la production de notre temps. Nous aurons à y faire allusion au cours de cette revue et on en trouvera dans ce numéro une analyse sommaire.

Fidèles à la discipline que les circonstances nous imposent, nous avons choisi, pour notre revue annuelle, quelques sujets d'actualité, auxquels nous nous bornerons. C'est ainsi que nous avons groupé les travaux les plus récents sur la *tuberculose et génétique*, sur les *cavernes tuberculeuses*, sur les *hémoptysies foudroyantes*, sur le *pneumothorax artificiel* et le *pneumothorax extra-pleural*, la *cure de repos et de silence*. Enfin, du point de vue médico-social, il nous a semblé que nos lecteurs auraient profit à trouver ici les tout derniers textes sur la réorganisation de la *lutte antituberculeuse*, comme aussi la doctrine et les projets des pouvoirs publics dans ce domaine, auquel l'état sanitaire du pays confère une tragique importance.

I. — Tuberculose et génétique.

L'application de la génétique à la pathologie a renouvelé la conception étiologique d'un grand nombre d'états morbides. La tuberculose, qui revêt souvent un caractère familial indéniable, devait attirer l'attention des généticiens. Les études, pourtant, ne sont encore que fragmentaires, tant est solidement établie la nature infectieuse de la maladie et la notion de la contagion post-natale. Hâtons-nous de dire que ceux qui entreprirent des recherches génétiques chez les tuberculeux ne prétendirent nullement révoquer en doute les découvertes de Villemin et de Koch, ni contester les conclusions de la mémorable thèse de Küss. Ils se proposèrent d'analyser le terrain tuberculisable, de rechercher la sensibilité particulière de certains génotypes à la tuberculose. En somme, il s'agit, au moyen de méthodes modernes, de rénover l'étude du « terrain ». En 1936, K. Diehl et O. von Verschuer (*Zwillingtuberkulose*, Iéna, G. Fischer) pouvaient établir, par l'étude de 215 paires de jumeaux (dont 80 paires de jumeaux monozygotes), qu'il existe une prédisposition à contracter la tuberculose liée au patrimoine héréditaire. En effet, on rechercha, pour 215 sujets atteints de tuberculose, le comportement de leur jumeau. Chez les monozygotes, 65 sur 600 étaient tuberculeux, alors que chez les dizygotes 25 pour 100 seulement avaient contracté la maladie. Or, les conditions propres au milieu (à la péristase, en langage génétique) sont sensiblement les mêmes chez les jumeaux, qu'ils soient univitellins ou bivitellins. Dès 1907, par le calcul statistique, Karl Pearson soutenait la transmission héréditaire d'une sensibilité à la tuberculose, suivi par Pearl (1920) et Govaerts (1922). En 1941, le rapport de Sergent et Turpin à la *Société d'études scientifiques sur la tuberculose* avait fait le point de nos connaissances. Récemment, le professeur Jean Troisier, G. Brouet et J. Van der Stegen apportèrent une contribution originale à l'étude génétique de la tuberculose. A la statistique abstraite, aux études strictement gémellaires, ils préférèrent l'analyse génétique des familles entachées de tuberculose pulmonaire (*Bull. Acad. méd.*, t. CXXVI, 27 oct. 1942, p. 455). J. Van der Stegen consacre à ce même sujet sa thèse inaugurale : « *Méthode génétique et tuberculose pulmonaire* » (*Thèse de Paris*, 1943, 79 pages, Masson et Cie, édit.). Pour une étude valable, il faut que les familles possèdent des sujets sains et des tuberculeux, que l'un des parents soit sain et l'autre malade, que ces derniers soient tous deux vivants. Il est préférable, sinon indispensable, que les enfants aient atteint l'âge de la puberté, qui est aussi l'« âge de la tuberculose ». Chez les membres de neuf familles, un certain nombre de caractères héréditaires classiques furent recensés : les groupes sanguins (A, B, O), les types sanguins (M et N), la pigmentation de l'iris, l'aptitude à goûter la phényl-thio-carbamide (PTC), la taille, l'aspect des cheveux, la morphologie cranio-faciale. Les conclusions sont intéressantes : Au point de vue génétique, 28,6 p. 100 des enfants tuberculeux ont les caractères héréditaires du parent tuberculeux ; 28,6 p. 100 ont ceux du parent sain ; 40 p. 100 sont des hybrides. Chez les enfants sains, 14,2 p. 100 ont les traits héréditaires du parent tuberculeux, 32,2 p. 100 ont ceux du parent sain ; 45,2 p. 100 sont des hybrides.

Cliniquement, 46,6 p. 100 des enfants tuberculeux ont une localisation anatomique et un type nosographique identiques à ceux du parent tuberculeux ; 33,3 p. 100 n'ont qu'une des localisations du parent malade, 20 p. 100 ont une localisation différente. Encore faut-il tenir compte des primo-infections, qui, naturellement, diffèrent, chez les enfants examinés, de la tuberculose commune constatée chez leur ascendant. Au point de vue social et prophylactique enfin, il apparaît que la prévention devrait s'attacher tout spécialement aux enfants prédisposés, parce que porteurs des mêmes caractères morphologiques que leur parent atteint par la tuberculose.

Ajoutons que, d'une manière plus générale, ces conclusions sont aussi celles de M. Lamy dans son récent ouvrage sur les *Applications de la génétique à la médecine* (Doin et Cie, édit., Paris, 1943), et dont l'intérêt a déjà été signalé à nos lecteurs. Si intéressants que soient ces faits, une telle pré-

disposition n'est vraisemblablement mise en valeur que dans certaines circonstances rarement rencontrées et, comme le dit E. Rist dans son livre, « elle n'efface pas le rôle, souvent prédominant, des facteurs non héréditaires, non génétiques que la pathologie de la tuberculose nous a fait connaître ».

II. — Les cavernes tuberculeuses.

Le problème des cavernes ballonisées est repris dans une leçon de M. Bariéty (*Progrès médical*, n° 21, 10 nov. 1943, p. 402). L'augmentation du volume des cavernes avec aspect sphérique s'observe assez souvent dans les premières semaines d'un pneumothorax artificiel ou après la section des brides pleurales. Il convient de distinguer ces faits des « cavernes-ballons », qui sont des évidements lobaires apparus spontanément sans l'intervention de la collapsothérapie. La ballonisation est une complication redoutable, en raison de la menace de rupture de la cavité, rupture qui a pour conséquence un pyopneumothorax de pronostic grave et de traitement difficile. La lésion originelle est habituellement une caverne du lobe supérieur à projection sous-claviculaire. Malgré l'électivité fréquente du collapsus sur le lobe malade, la caverne s'arrondit et fait une saillie plus ou moins convexe sur la corticalité pulmonaire. Tantôt la paroi cavitaire apparaît d'une extrême minceur, tantôt elle forme un anneau large d'opacité dense et homogène, de bien meilleur augure. Il est essentiel aussi de noter s'il existe ou non un syndrome clinique d'accompagnement, traduisant l'évolution tuberculeuse. La ballonisation peut apparaître et évoluer très rapidement, parfois en quelques heures. Toujours elle impose des décisions thérapeutiques délicates, parfois urgentes, pour éviter la redoutable perforation.

La pathogénie de la ballonisation n'est pas élucidée et ne paraît pas univoque. L'appellation commune de « caverne soufflée » semble accorder toute l'importance au facteur mécanique : un dispositif en soupape, réalisé par l'obstruction incomplète, la coudure ou la torsion de la bronche de drainage permettrait à l'air de pénétrer dans la cavité, mais non d'en sortir. Le déplacement fréquent du moignon pulmonaire autorise cette hypothèse. Mais le facteur infectieux, c'est-à-dire l'extension centrifuge de la caverne liée à l'extension du processus de nécrose tuberculeuse, ne paraît pas contestable dans certaines observations. Reste le facteur physio-pathologique, c'est-à-dire la rétractilité propre du parenchyme péricavitaire. Dans les cas de ballonisation, la caverne contraste souvent avec les autres parties du lobe, fortement rétractées, si bien qu'en détendant le pneumothorax on observe la détente du lobe et son alignement sur la périphérie de la caverne. Rien n'explique l'inertie de la paroi cavitaire sinon parfois sa minceur. Du moins la constatation d'un anneau sombre de condensation péricavitaire ouvre-t-elle la possibilité d'une thérapeutique utile.

Les indications thérapeutiques sont, à l'heure actuelle, fort éclectiques. La pleuroscopie et la section de brides n'assurent pas toujours la régression de la caverne ballonisée, puisque la ballonisation, on le sait, peut faire suite aux libérations lobaires les plus parfaites. « Pousser » le pneumothorax n'est pas sans risque. L'irritation pleurale, tendant à provoquer un épanchement, est une thérapeutique classique des cavernes inertes, mais qu'on doit réserver aux cavernes distantes de la corticalité.

D'autres méthodes ont été décrites tout récemment : c'est ainsi que P. Ameuille et J.-M. Lemoine obtiennent l'effacement de cavernes pulmonaires tuberculeuses, inertes ou ballonisées, par des aspirations bronchoscopiques (*Soc. méd. hôp.*, 26 mars 1943).

M. Bariéty, R. Lesobre, P. Choubrac ont appliqué la technique des insufflations pleurales rapprochées associées à l'injection veineuse de sulfate d'atropine (un demi-milligramme). Cette drogue vasolytique détend le parenchyme pulmonaire et paraît libérer le tissu rétracté péricavitaire (*Soc. ét. scient. sur la tub.*, 13 fév. 1943). Malgré la note de pessimisme méritée par les cavernes ballonisées, il est des exceptions, sur lesquelles on ne peut malheureusement pas compter. Ainsi, P. Bourgeois et P. Tournier rapportent un cas d'éclatement de caverne soufflée sous pneumothorax, suivi de la disparition de l'image cavitaire et d'une évolution très favorable (*Soc. méd. hôp.*, 18 juin 1943). D'autre part, M. Bariéty, A. Hanaut et R. Génévrier mentionnent la guérison paradoxale d'une caverne ballonisée, revenue à la paroi après abandon du pneumothorax (*Soc. ét. scient. sur la tub.*, 19 juin 1943).

Le drainage cavitaire, dont les indications paraissent aujourd'hui bien établies, n'a pas suscité, comme les années précédentes, de nombreux travaux. La méthode de Monaldi a été appliquée, avec un succès maintenu depuis neuf mois, à une volumineuse caverne de la base par J. Troisier, P. Chadourne, J. Baudouin (*Soc. ét. scient. sur la tub.*, 13 fév. 1943).

A. Bernou et R. Goyer, à la même séance, montrent les indications de la spéléotomie large dans le traitement des cavernes tuberculeuses, notamment dans les cavités séquelles de thoracoplastie.

III. — Les hémoptysies foudroyantes

Depuis quelques années, la pathogénie des hémoptysies terminales des tuberculeux avait été enrichie de travaux qui mettaient en relief une perturbation vaso-motrice. En regard, la théorie mécanique de la rupture d'un vaisseau artériel ou d'un anévrysme de Rassmüssen paraissait à beaucoup une éventualité exceptionnelle. Mme Dauphin, qui consacre à ce sujet sa thèse (Paris, 1943), apporte 29 observations d'hémoptysies foudroyantes, minutieusement étudiées anatomiquement dans le service de P. Ameuille, au moyen de l'injection vasculaire de gélatine colorée au carmin. Or ces observations montrent la très grande fréquence des ruptures artérielles et spécialement de l'anévrysme décrit par Rassmüssen (9 cas en 1868). Cette dernière lésion fut trouvée 14 fois sur 29. La description qui en est donnée confirme les notions classiques à ce sujet. On compte encore 3 ruptures artérielles directes, 6 ruptures sans solution de continuité artérielle, 2 anévrysmes interstitiels, 1 ulcération d'artère bronchique. Au total, Ameuille et Fauvet se déclarent opposés à la notion d'alvéolite hémorragique de Tripier ; ce processus serait secondaire à une rupture vasculaire méconnue.

L'hémoptysie est la cause de la mort dans 5 p. 100 des cas de tuberculose pulmonaire. Le mécanisme de la mort n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante. On ne peut invoquer ici l'anémie aiguë liée à l'hémorragie ni l'asphyxie. Un réflexe à point de départ artériel avec réponse par le pneumogastrique reste hypothétique.

Il ne faut toutefois pas oublier qu'en regard de ces faits il y a ceux rapportés par Jacob et Brocard en 1939, dans lesquels ces auteurs font jouer le rôle principal aux lésions d'alvéolite hémorragique. Dans son récent livre, E. Rist, en rappelant ces recherches et les études expérimentales de Delarue, Justin-Besançon et Bardin sur le mécanisme nerveux de l'infarctus embolique, a évoqué les beaux travaux de Reilly et de ses collaborateurs sur le rôle joué par le système nerveux végétatif dans les phénomènes de vasodilatation. Il tend à conclure que, dans de tels cas, il y a d'abord irruption dans un territoire vasculaire du poumon de bacilles provenant d'un foyer tuberculeux préexistant.

Ces germes déterminent aux divers points où ils se fixent un foyer de réaction allergique par le processus nerveux qu'ont élucidé Reilly et ses collaborateurs. « Ce foyer, sous l'influence de l'histamine ainsi libérée, est le siège d'une vaso-dilatation et d'une diapédèse leucocytaire aboutissant à la lésion infarctoïde dont l'hémoptysie est la conséquence et non la cause. » Le mécanisme de ces répercussions reste toutefois encore très obscur, et on ne peut proposer, à propos de tels faits, une explication physio-pathologique indiscutable.

IV. — Thérapeutique.

Nous avons relaté l'an dernier le débat sur l'*extension des indications du pneumothorax artificiel*, ranimé par les articles de Douady et S. Trocmé d'une part, la réponse du professeur Sergent d'autre part. La discussion se prolongea à la séance du 24 octobre 1942 de la *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, tenue à l'Hôtel-Dieu de Lyon. Dans un premier rapport (p. 343), F. Dumarest se fait le défenseur de la doctrine communément acceptée. N'est-ce pas lui qui a introduit en France la collapsothérapie et « en a guidé, inspiré, soutenu tous les progrès » (Rist). L'épigraphe de son dernier mémoire en indique la tendance ; c'est une citation de Forlanini (1912) : « Il y a peut-être lieu de craindre que la juste mesure, dans l'application de cette méthode, puisse être dépassée. » Dumarest rappelle que l'indication du pneumothorax est liée à la tendance destructive de la tuberculose. Il définit ensuite avec netteté le principe : *pas de pneumothorax sans lésion fixe*, ce qui exclut son application aux tuberculoses abortives, et amène à temporiser sagement dans les lésions limitées. Au contraire, *la perte de substance précoce demeure l' « impératif collapsothérapique »*. Quant aux tuberculoses chroniques du type fibrosant, elles justifient exceptionnellement un pneumothorax ; le plus souvent, d'ailleurs, ce caractère rétractile des lésions le rendrait inutile. Dumarest, dans la seconde partie de son rapport, insiste longuement sur les conséquences sociales d'un pneumothorax trop facilement institué. En bref, le sujet qui en est porteur est intégré dans la catégorie des malades, et le médecin doit voir, au delà d'un traitement, les conséquences qui vont en résulter. F. Dumarest a défendu la même thèse dans un article de la *Revue de la tuberculose* : « Où limiter les indications du pneumothorax » (5e série, t. VIII, nos 1-3, janvier-mars 1943, p. 20-23).

Le second rapport à la séance de Lyon était le plaidoyer de D. Douady (p. 352). Il rappelle comment une statistique scrupuleuse et sans préjugé avait révélé à Mlle Trocmé que les résultats de la cure simple pour lésions bénignes n'étaient que presque aussi bons que ceux du pneumothorax pour lésion destructive. Il discute ensuite les critères de bénignité : latence symptomatique, absence de bacilles dans l'expectoration, tendance à la régression rapide, expression radiologique atténuée. Il énumère enfin les éventualités où la tuberculose ne doit pas être traitée par pneumothorax : les primo-infections (non excavées), les épisodes congestifs périfocaux ou épituberculose (éliminés par un délai d'observation suffisant), les lésions rapidement abortives (quoiqu'elles puissent se réveiller ultérieurement), les calcifications enfin. Sur le plan social, Douady ne pense pas qu'il faille subordonner la discussion théorique de la valeur d'un traitement à ses conséquences sociales et économiques. Il doute qu'il puisse y avoir abus de la méthode de Forlanini, et vante la surveillance qu'impose au malade le pneumothorax, la sécurité qu'il lui procure. Dans sa conclusion, Douady souligne que les divergences doctrinales entre phtisiologues n'entraînent pas, dans la pratique, des décisions opposées. Très justement, il constate que, « si les théories diffèrent, si l'un censure le pneumothorax et l'autre le prône, tous ceux qui savent leur métier, tous ceux que nous avons appris à estimer, anciens ou contemporains, agissent à peu près de même quand ils sont en présence du malade. Nous créons ajoute Douady, beaucoup moins de pneumothorax que cette profession de foi ne le laisse supposer ; les tenants de la doctrine opposée en créent beaucoup plus qu'il ne semblerait », et, d'une manière générale, la fréquence des interventions a, depuis quelques années, singulièrement augmenté.

R. Burnand, A. Rauch, A. Dufourt, W. Jullien, qui prennent part à la discussion, se déclarent de même partisans d'indications très larges du pneumothorax, mais sans y englober les infiltrats bénins ou abortifs et les épituberculoses.

Comme on le voit, l'accord n'est pas loin de se faire.

L'ouvrage de D. Le Foyer et E. Delbecq, *Pneumothorax extra-pleural et collapsus équilibré* (130 pages, Doin, édit., Paris, 1943), est un ardent plaidoyer, ainsi que diverses communications (*Soc. ét. scient. sur la tub., Zone Sud*, p. 328, 380, 384), en faveur de cette méthode, encore critiquée par beaucoup de phtisiologues. Après une description technique, les auteurs rapportent leurs résultats portant sur 115 observations. Dans leur dernière série, ils ont enregistré 85 p. 100 de résultats favorables. L'extension des indications est autorisée par les perfectionnements de l'acte opératoire et spécialement par la recherche du collapsus équilibré. Aussi l'on pourrait appliquer le pneumothorax extra-pleural beaucoup plus précocement qu'on ne le fait d'ordinaire et cette intervention reculerait les limites de la chirurgie thoracique.

A. Maurer et J. Rolland (*Revue de la tuberculose*, 5e série, t. VIII, nos 4-6, avril-juin 1943, p. 93) ne partagent pas cet enthousiasme. Ils ne craignent pas d'affirmer que le pneumothorax extrapleural n'est qu'une somme d'abus de confiance, que l'avenir des malades est grevé de complications ou de thérapeutiques complémentaires telles que l'oléothorax ou la thoracoplastie, et qu'enfin c'est une opération de second ou de troisième plan.

Adhuc sub judice lis est.

A. Bernou et R. Goyer décrivent l'utilisation des différents procédés de cautérisation dans le traitement local des perforations pleuro-pulmonaires (*Revue de la tuberculose, ibid.*, p. 69).

L. et M. Canonne étudient la localisation des perforations et son intérêt dans la conduite de leur traitement par pleurectomie (*Ibid.*, p. 73).

P. Lucien fait d'intéressantes remarques sur les pleuroscopies curatives, sans section d'adhérences (*Soc. ét. scient. tub., Z. N.*, 27 juin 1942, p. 332).

Marnier décrit le clivage extra-pleural sous endoscopie des adhérences de surface (*Ibid.*, 27 mars 1943, p. 481).

La *cure de repos intégral et de silence* a été récemment importée en France, de Suisse, où elle fut d'abord proposée. On se rendit compte que l'immobilisation absolue due à un traumatisme, par exemple, entraînait dans certains cas une amélioration étonnante de l'état pulmonaire.

J. Angirany et D. Neel relatent des améliorations pulmonaires ainsi obtenues par l'immobilisation complète au cours de tuberculoses mixtes (*Ibid.*, 24 oct. 1942, p. 423). Il semble que la méthode doive s'étendre à certaines tuberculoses pulmonaires inaccessibles à la collapsothérapie.

Ces constatations rejoignent les conclusions de E. Rist dans l'ouvrage dont nous avons parlé au début de cette revue. « Une thérapeutique réparatrice peut-elle être autre chose qu'une mise au repos ? dit-il, à la fin de son livre. La

question eût paru injurieuse aux médecins du siècle dernier. Ils étaient convaincus des éminentes vertus de la médication tonique. Tout ce qui était encore enseigné dans nos écoles de médecine il y a soixante ans n'a plus pour nous aucun sens raisonnable, mais persiste vigoureusement dans ces préjugés populaires qui sont presque toujours la survivance de doctrines médicales naguère professées *ex cathedra*. Les malades réclament des fortifiants... et, parmi les médecins qui leur en prescrivent, quelques-uns croient vraiment faire œuvre utile. Mais plus on fait confiance à ces remèdes illusoires et moins on donne d'importance au remède par excellence, au seul remède physiologique de la fatigue qui est le repos... Le tuberculeux, dont la maladie est une cause permanente de perte de forces, doit, avant tout, observer une stricte économie de celles qui lui restent et s'abstenir de tout effort, de tout travail musculaire superflu. C'est ainsi seulement qu'il viendra à bout de sa fatigue... Que de rechutes sont dues à la méconnaissance des avertissements donnés par la fatigue. »

V. — La lutte antituberculeuse.

Depuis le début de ce siècle jusqu'aux dernières années qui ont précédé la guerre actuelle, tous les pays civilisés ont enregistré un recul considérable de la morbidité et de la mortalité tuberculeuses. La « tuberculose-infection » avait cessé d'être l'attribut de tous les adultes vivant dans les villes, ainsi que l'ont révélé les statistiques récentes relatives au pourcentage des réactions tuberculiniques positives. Ces résultats étaient imputables, sans doute, à l'amélioration des conditions de vie de la masse de la population, mais aussi à l'activité de la lutte antituberculeuse. Les résultats, dans les différents pays, paraissent proportionnels à l'effort fourni. La France, qui n'a constitué son armement antituberculeux qu'après 1918, restait en retard sur beaucoup d'autres pays. Dès avant 1939, nombre de bons esprits réclamaient que la lutte antituberculeuse fût intensifiée, que les ressources en fussent mieux utilisées, la doctrine plus cohérente, l'administration plus souple. La réforme, qui était alors un vœu légitime, est aujourd'hui une étroite nécessité. Le recul de la tuberculose, comme toutes les conquêtes de la civilisation, est éminemment réversible. Les conditions actuelles d'existence ont provoqué une recrudescence de la tuberculose, multiplié les observations de certains aspects cliniques (tuberculoses aiguës, polysérites graves), créé même des conditions d'éclosion expérimentales, par exemple chez les internés des hôpitaux psychiatriques. Il n'est pas douteux que la gravité de la situation eût été plus grande encore si le dépistage systématique n'avait été développé parallèlement dans de nombreuses collectivités.

Une réforme urgente devait riposter à la menace, mais la réforme, dans les circonstances actuelles, consiste nécessairement à mieux employer les ressources disponibles plutôt qu'à les accroître.

A. **La doctrine et les textes législatifs.** — On trouvera dans un article de J. Troisier et de G. Poix l'exposé des bases doctrinales de la lutte contre la tuberculose (*Presse médicale*, n° 22, 12 juin 1943, p. 316). La définition et la conception modernes du préventorium sont l'objet d'un travail de P.-H. Anglade (*Presse médicale*, n° 12, 27 mars 1943, p. 157).

Le législateur a amorcé la réforme par l'élaboration de textes importants. Retenons parmi les plus récents la loi n° 1042 du 16 décembre 1942 (*Journal officiel* du 14 fév. 1943) relative à la réorganisation et au rôle des *dispensaires antituberculeux*. Cette loi unifie le statut, jusqu'ici très divers selon les départements, des médecins chargés des dispensaires. Elle précise le fonctionnement du dispensaire et son équipement technique.

La loi n° 36 du 1er février 1943 (*Journal officiel* du 14 février 1943) établit le nouveau *statut du préventorium*, déjà fixé antérieurement par le décret-loi du 17 juin 1938. Désormais la qualification de préventorium ne pourra être attribuée qu'à un établissement où est appliquée la cure hygiéno-diététique sous une surveillance médicale permanente. N'y peuvent être admis que des sujets (enfants ou jeunes adultes) dont la cuti-réaction est positive, atteints de tuberculoses bénignes, non contagieuses. Le médecin sera résident ou non selon l'importance de l'établissement. L'équipement radiologique est indispensable, ainsi qu'un lazaret et une infirmerie.

Mentionnous encore le décret n° 702 du 5 mars 1942 portant modifications du décret du 10 décembre 1929 relatif aux *congés de longue durée* pour tuberculose (*Journal officiel* du 14 mars 1942).

Le décret n° 891 du 17 avril 1943, portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi du 21 décembre 1941 relative aux *hôpitaux et hospices publics* (*Journal officiel* du 27 avril 1943), contient des dispositions applicables aux services hospitaliers de tuberculeux. Or ces services ne sont pas encore considérés comme spécialisés.

La disposition législative récente la plus originale est assurément la création du *titre de médecin phtisiologue des services publics*, prévue par le décret n° 151 du 1er février 1943 (*Journal officiel* du 14 février 1943). Ce titre sera désormais exigé des médecins de dispensaires et de sanatoriums publics et assimilés, des phtisiologues experts et assermentés (en attendant la suppression souhaitable de cette dernière qualification).

Le titre de médecin phtisiologue des services publics sera conféré d'après les titres, les travaux et les stages spécialisés. On attend du nouveau titre une élévation du niveau technique des médecins engagés dans la lutte contre la tuberculose ; mais il est assuré que la réforme ne portera tous ses fruits que si la situation matérielle offerte aux phtisiologues par les services publics est plus avantageuse que par le passé.

Les lois et décrets que nous avons cités ne sont sans doute qu'un début dans la rénovation de la « charte » antituberculeuse. Une importante conférence faite par M. le Dr Grasset, secrétaire d'État à la Santé et à la Famille, à l'Hôtel de Ville de Paris, devant les représentants du département de la Seine, indique les préoccupations et la doctrine actuelles des pouvoirs publics. Après un regard sur la situation particulière du département de la Seine, sur laquelle nous reviendrons plus loin, le secrétaire d'État expose la doctrine officielle qu'il s'efforcera de faire prévaloir.

Le dispensaire, « plaque tournante », « élément de base » de la lutte, doit être doté d'un outillage technique permettant, dans la plupart des cas, un diagnostic en huit jours.

Ce centre hospitalier spécialisé a pour rôle l'établissement des diagnostics difficiles et la décision thérapeutique. Il dirige les malades sur les établissements de cure sanatoriale, le service de chirurgie thoracique, l'hôpital-sanatorium ou l'hospice. Le séjour dans le centre spécialisé ne devrait pas dépasser trois semaines.

Les placements thérapeutiques comportent d'abord le sanatorium. Il convient que le rendement en soit accru malgré l'insuffisance actuelle du nombre des lits. Pour cela, il faut limiter en principe à deux ans au maximum la durée de séjour et exclure du sanatorium les malades consolidés, dont la proportion atteint 10 à 15 p. 100.

Pour les chroniques et les incurables, la solution actuelle

(sinon idéale) est l'hôpital-sanatorium, l'utilisation intensive des lits rendu disponibles dans les asiles psychiatriques par la régression de l'alcoolisme, et le placement dans les hospices communaux, cantonaux et départementaux. Ces placements ont l'avantage d'être beaucoup moins onéreux que la cure sanatoriale. Reste la cure libre, qui ne convient qu'à des catégories bien délimitées de malades.

Quant aux placements prophylactiques, la doctrine est, pour le préventorium, celle que nous avons dite. Le placement familial et le placement intrafamilial conservent leurs indications classiques. Ils s'adressent aux enfants sains des familles contaminées.

Si la création de centres de réinsufflation pour les pneumothorax artificiels ne comporte pas de difficultés insurmontables, le problème de la post-cure et de la réadaptation des tuberculeux guéris est, au contraire, particulièrement ardu : le reclassement dans la profession antérieure est quand elle est possible, la meilleure solution.

Sur le plan pratique, le secrétaire d'État montre qu'il y a un moyen d'éviter aux contribuables un surcroît de charges : par une contribution des Assurances sociales aux dépenses étendue à deux ans et même trois ans au lieu de six mois, et par un appel à la contribution modeste des familles (*Bulletin de l'Ordre des médecins*, n° 4, décembre 1943, p. 154).

B. Les débuts de réalisation dans le département de la Seine. — L'extension de la tuberculose est particulièrement menaçante dans le département de la Seine. Dans la conférence précitée du secrétaire d'État à la Santé et à la Famille, nous trouvons les données statistiques suivantes : au moins 35 000 tuberculeux, environ 6 000 nouveaux malades chaque année, dont 5 000 justiciables du sanatorium. Il y a par an 6 000 demandes de placement pour 4 000 lits d'hospitalisation. Les dépenses de traitement sont d'environ 400 millions de francs, répartis entre l'Office public d'hygiène sociale, l'Assistance publique et les Assurances sociales.

En février 1943, l'Office public d'hygiène sociale présentait un plan d'action antituberculeuse aux Assemblées municipale et départementale. Le 15 juillet 1943, une commission fut chargée par le préfet de la Seine d'établir un plan d'organisation. Cette commission, composée d'administrateurs, d'édiles et de médecins, confia à une sous-commission médicale le soin de présenter un rapport, qui fut ensuite adopté à l'unanimité par la commission.

Le rapport de la sous-commission médicale, publié au *Bulletin municipal officiel* du 15 décembre 1943, rappelle les principes scientifiques de la lutte antituberculeuse. La notion de contagion portant surtout sur l'enfance ; la nécessité d'un dépistage systématique, d'un diagnostic précoce, d'un traitement rapidement mis en œuvre ; l'efficacité de la collapsothérapie et de la cure classique à l'exclusion des autres prétendues thérapeutiques ; l'importance de la réadaptation des sujets guéris, tels sont ces principes de base.

Dans la réorganisation qui est proposée par le rapport, les moyens de lutte antituberculeuse sont concentrés dans les mains du préfet, lui-même doublé d'une commission médicale.

Il est ensuite prévu la création de secteurs de lutte antituberculeuse (huit à dix pour le département). Chaque secteur posséderait un centre hospitalier, les dispensaires de sa circonscription et des lits de sanatorium. Le médecin chef du centre de phtisiologie est le médecin consultant du secteur, l'inspecteur des dispensaires et des sanatoriums qui dépendent de lui.

Le dispensaire conserverait ses attributions actuelles, mais il contrôlerait tous les dépistages effectués dans son ressort. Il pourrait devenir un centre de contrôle pour les Assurances sociales. Ces fonctions délicates exigent un personnel hautement qualifié.

Autre innovation : tous les sanatoriums publics et agréés faisant partie de l'armement hospitalier de la Seine doivent être indistinctement utilisés pour le traitement des malades.

L'unification des dossiers et des demandes de placement, la création d'un livret sanitaire individuel sont demandées par tous les spécialistes.

Dans le domaine prophylactique, il y a lieu d'intensifier l'éducation des malades en cure libre, de prévoir une politique du logement, de l'éducation physique et de l'hygiène générale, une application, dans certains cas, de la vaccination au B.C.G.

La question de la réadaptation professionnelle reste à l'étude.

Une déclaration commune des administrations de l'Assistance publique et de l'Office public d'hygiène sociale entérine les suggestions de la commission : *institution de secteur de phtisiologie, avec centres hospitaliers confiés à l'Assistance publique; prise en charge par l'Office public d'hygiène sociale de tous les malades dépistés par l'Assistance publique ; placements sanatoriaux entièrement assurés par l'Office public d'hygiène sociale, et, vraisemblablement, gérance par cet organisme des sanatoriums de l'Assistance publique.*

On le voit, l'unification des moyens de lutte est sur le point de faire un grand pas. Pour que les vœux des Assemblées de la Seine prennent tout leur effet, il ne manque plus, à l'heure où nous rédigeons cet article, que l'approbation des autorités de tutelle, c'est-à-dire du Pouvoir central. Cette approbation est sur le point d'être donnée et il semble que la nouvelle organisation puisse commencer à fonctionner sans tarder.

Les phtisiologues ne peuvent que souhaiter que l'unification projetée soit rapidement réalisée, qu'elle permette et un placement plus rapide des nombreux tuberculeux qui doivent bénéficier de la cure sanatoriale et une meilleure organisation des sanatoriums urbains ou ruraux destinés aux malades de la Seine. Mieux nous sommes armés pour guérir la tuberculose ou transformer son évolution par les moyens hygiéniques, médicaux ou chirurgicaux qui ont actuellement montré leur efficacité, plus il est désirable que cet armement soit rapidement mis au point. La preuve est faite — et certains des travaux que nous venons de citer sont à cet égard démonstratifs — que la prévention, le dépistage et le traitement de la tuberculose agissent en fonction de la rapidité et de la méthode avec lesquelles ils sont mis en œuvre. Puisse donc la réorganisation annoncée être vite réalisée malgré les difficultés du temps présent. Puissent notamment les placements d'enfants toujours longs — et que les circonstances ont rendus plus difficiles encore — ne pas souffrir de l'unification et être rapidement et bien effectués puisque à cet âge ont doit tout espérer d'une cure précoce et bien conduite, et tout craindre d'une cure retardée.

QU'EST DEVENUE LA TUBERCULOSE DANS LES QUATRE DERNIÈRES ANNÉES ?

PAR

MM. P. AMEUILLE, J. FAUVET et Pierre RENAULT.

La tuberculose est-elle beaucoup plus fréquente depuis la guerre ? ne cessent de demander aux phtisiologues les gens angoissés par leurs privations et les possibilités fâcheuses qui peuvent s'ensuivre. La question ne peut obtenir de réponse parce qu'elle est mal posée. Il est impossible de parler d'augmentation ou de diminution pour une maladie qui frappe l'universalité de la population dans l'Europe occidentale.

Il faut la formuler autrement et se demander, par exemple, si l'apparition à peu près inéluctable de l'infection tuberculeuse chez nos compatriotes se fait à un âge plus avancé ou plus tôt qu'auparavant. Au début du siècle, on estimait qu'à quinze ans presque tous les habitants des villes en France avaient été touchés par l'infection, ce qu'on jugeait par la date d'apparition de la sensibilité tuberculinique. Entre 1930 et 1939, on a cru constater que beaucoup de jeunes adultes plus âgés que quinze ans ne réagissaient pas à la tuberculine, donc n'avaient pas contracté l'infection. On en a conclu que les individus de notre groupe sont atteints plus tard dans la vie par la tuberculose. Ce serait un recul de l'infection tuberculeuse. Nous ne savons pas si, depuis 1939, ce mouvement n'a pas fait place à un mouvement de sens inverse. Quelques-uns le pensent.

On peut encore envisager la question d'un autre point de vue : sur la quantité d'infections tuberculeuses qui se réalisent sans cesse, le plus grand nombre reste indéfiniment latent. A peu près 3 p. 100 deviennent réellement une maladie. Il est important de savoir si, dans les circonstances actuelles, le rapport entre le nombre de tuberculoses latentes et le nombre de tuberculoses maladies n'a pas changé. Ce serait là la réponse de valeur réelle à la question : la tuberculose est-elle plus fréquente ?

Pour apprécier ces faits, on ne peut se fier absolument aux statistiques, qui comportent de multiples causes d'erreur et qui sont actuellement faussées par les déplacements massifs de populations. Aussi, sans accorder trop de valeur à des chiffres forcément imprécis, nous attacherons-nous surtout à tirer les enseignements de l'observation clinique et du contrôle anatomique.

On peut, dans l'étude de ces tuberculoses « de guerre », distinguer trois périodes :

1° De septembre 1939 à l'hiver 1940-1941 ;

2° Les années 1941 et 1942 ;

3° L'année 1943.

De septembre 1939 à la fin 1940, la fréquence et l'aspect de la tuberculose n'ont pas subi de changements notables. Mais les deux années qui ont suivi, avec les inquiétudes, les fatigues et les privations qu'elles amenaient, ont eu des conséquences très graves. On a bientôt constaté un accroissement d'apparence considérable dans le nombre des malades.

Nous avons pu l'apprécier par l'encombrement des services hospitaliers de tuberculeux et des sanatoria (dont les disponibilités étaient, par ailleurs, réduites à cause des destructions ou des réquisitions).

Surtout on a vu que la tuberculose présentait une gravité accrue : bilatéralisation rapide après pneumothorax, atteinte laryngée ou intestinale plus fréquente ou plus précoce. Nous devons signaler la fréquence des rechutes, en particulier beaucoup de malades dont les pneumothorax avaient été interrompus en juin 1940 ont présenté, un an ou dix-huit mois après, une reprise à évolution sévère.

La fréquence et la gravité des primo-infections n'ont pas échappé aux pédiatres. En présence d'une manifestation même discrète, il fallait toujours craindre une extension des lésions pulmonaires ou une dissémination. Il s'agissait souvent de contaminations massives et prolongées ; la conséquence tragique en a été la fréquence des méningites tuberculeuses, dont le nombre s'est accru de 15,7 p. 100 proportionnellement au chiffre de la population (Troisier et Mme Lamotte-Barrillon).

Les formes aiguës étaient devenues d'observation courante à tel point que, dans la pratique médicale générale, en présence d'une hyperthermie prolongée, on devait penser à la granulie plutôt qu'à la typhoïde. Les granulies s'observaient à tout âge et, peut-être électivement, chez des sujets ayant dépassé la cinquantaine ; elles réalisaient alors des formes frustes, traînantes, non dyspnéisantes, sûrement méconnues quand l'examen radiologique ou l'autopsie ne pouvaient être pratiqués (Fiessinger, Leroux et Fauvet). La pneumonie caséeuse était devenue une manifestation banale, traduisant parfois la reprise évolutive d'une tuberculose paraissant guérie depuis plusieurs années.

Enfin, les lésions extra-pulmonaires, devenues également communes, s'observaient aussi bien chez l'adulte, voire chez le vieillard, que chez l'enfant, dont elles sont l'apanage : polysérites, adénites d'allure traînante sans atteinte pulmonaire, mais avec un amaigrissement important. Nous ne possédons pas de documents précis sur l'accroissement possible des localisations ostéo-articulaires ou rénales. Toutes ces atteintes, bénignes en apparence, comportaient un pronostic réservé, car l'atteinte méningée n'était pas rare.

A l'examen anatomique, en dehors même des cas de granulie ou de pneumonie caséeuse, quelques faits venaient donner une note particulière. C'était avant tout l'extraordinaire diffusion des lésions ; on voyait couramment une atteinte bilatérale massive, les deux champs pulmonaires étant jusqu'à la base creusés de cavernes ou bourrés de nodules confluents ; les adénopathies médiastinales volumineuses et caséeuses étaient devenues plus fréquentes au cours des tuberculoses de réinfection. Nous voudrions surtout insister sur la quasi-constance des *adénopathies mésentériques caséeuses*. Tout le mésentère était bourré de ganglions du volume d'un pois ou d'une noisette, ganglions fermes, isolés, parfois *ramollis* partiellement. Ils ne semblaient pas en rapport avec le nombre et l'étendue des ulcérations intestinales ou avec l'importance des troubles digestifs qu'avait présentés le malade. Par contre, il nous est apparu que ces adénopathies s'observaient surtout chez les sujets ayant accusé pendant les dernières semaines des douleurs abdominales diffuses et tenaces sans ascite appréciable.

Depuis quinze mois, si la tuberculose n'a rien perdu de sa gravité, elle a modifié son aspect. Les formes pneumoniques et miliaires sont devenues plus rares, restant cependant une menace constante. Nous voyons surtout des tuberculoses qui, « banales » par leur aspect anatomo-radiologique, ne prennent une allure particulière que par leur rapidité d'évolution. A quoi est dû ce changement ? Nous ne pouvons parler d'amélioration de la ration alimentaire : l'expérience quotidienne de chacun, les affir-

mations officielles elles-mêmes s'inscrivent en faux contre cette assertion paradoxale.

Nous avions pensé que les formes aiguës correspondaient aux périodes d'amaigrissement massif, les formes graves actuelles à un amaigrissement progressif. Une série d'observations est venue nous donner un démenti : il s'agit d'une quinzaine de détenus venus de la prison de Fresnes. Après quelques mois d'incarcération, ces sujets arrivaient à l'hôpital porteurs de lésions pulmonaires bilatérales. Leur aspect les faisait facilement identifier : asthénie intense avec prostration, pâleur diaphane, anémie, hypotension. Surtout, en quelques mois, tous avaient présenté un amaigrissement considérable (jusqu'à 44 p. 100 de perte sur le poids initial), amaigrissement apparu avant les lésions pulmonaires et dû aux restrictions subies. Tous ces malades ont présenté des tuberculoses graves, *brûlant les étapes* ; si le régime normal de l'hôpital, des injections de désoxycorticostérone ont pu amener une reprise de poids, l'évolution s'est faite en quelques semaines vers la mort par cachexie, hémoptysie foudroyante ou amylose. Nous n'avons jamais trouvé à l'autopsie de ces « tuberculoses des affamés » que des lésions pulmonaires banales étendues et largement excavées. Ainsi, actuellement, même dans les pires conditions physiques et morales, la tuberculose prend une allure de phtisie galopante sans revêtir la forme pneumonique ou miliaire.

Même dans les cas où la dénutrition n'a pas eu cette allure aiguë, les lésions anatomiques ont repris leur aspect banal. Les adénopathies mésentériques semblent moins fréquentes. Florentin et Grandpierre (*La Presse médicale*, 20 novembre 1943) signalent la rareté actuelle de l'hépatite graisseuse des tuberculeux. Sans entrer dans les discussions pathogéniques, nous devons reconnaître les faits.

Toutes ces constatations n'ont pas qu'un intérêt théorique, mais doivent nous faire considérer l'avenir et reconsidérer le passé. L'aggravation ou la persistance des restrictions actuelles amèneraient inévitablement une augmentation du nombre des tuberculoses graves. Il est indispensable, pour préserver l'avenir de la race, de rapprocher de la normale les rations alimentaires, en particulier celles des enfants.

Par ailleurs, nous avions peut-être trop tendance à nous enorgueillir, en l'attribuant aux efforts médico-sociaux, de la régression de la tuberculose observée de 1920 à 1939. Il a suffi d'un changement dans les conditions d'existence pour qu'en quelques mois l'« armement antituberculeux », sans rien perdre de son activité, perde beaucoup de son efficacité. Nous devons trouver là non une raison de découragement, mais une leçon de modestie.

LA TUBERCULOSE PUBERTAIRE D'ASCHOFF ET LES SYNDROMES D'INTERFÉRENCE DE STADES

PAR

A. DUFOURT

Professeur de clinique de la tuberculose à la Faculté de Lyon.

La notion des trois stades dans l'infection tuberculeuse humaine, qui a d'abord quelque peu surpris certains esprits, est maintenant à peu près universellement acceptée.

Il faut reconnaître que cette innovation, présentée par Ranke avec la rigueur d'un dogmatisme assez étroit, avait besoin de subir certaines atténuations et certaines retouches. La biologie n'aime ni les cloisons étanches ni les frontières trop bien tracées. Elle semble s'efforcer de ménager partout d'harmonieuses transitions, qui relient entre elles avec plus ou moins de bonheur les différentes périodes d'une même maladie. Il arrive ainsi, en matière de tuberculose, qu'il y ait des interpénétrations cliniques entre des stades dont nul ne cherche à contester cependant la réelle autonomie et l'indiscutable sincérité.

Aussi ne faut-il point s'étonner que se présentent quelquefois, aux confins des périodes évolutives et immunobiologiques fixées par Ranke, des syndromes cliniques d'interférence de stades. De ces syndromes, celui que la maladie tuberculeuse paraît avoir réalisé avec le plus de soins, celui que l'on serait tenté de dire le mieux réussi, est incontestablement le syndrome auquel Aschoff a donné le nom de « phtisie pubertaire ».

Nous sommes tout disposé à reconnaître que cette appellation est bien près d'être exécrable. Elle donne en elle-même une idée bien fausse et de son époque d'apparition, et de sa valeur intrinsèque. Elle n'est en effet ni exclusivement liée à l'époque pubère, ni la seule manifestation de la tuberculose pulmonaire de cette période si spéciale de la vie.

Ce que l'on peut dire pour l'excuse d'Aschoff, c'est qu'il ne s'y était point mépris. Il avait parfaitement reconnu l'erreur qui aurait consisté à lier ce syndrome à l'âge pubère, puisqu'il a dit qu'on pouvait l'observer plus tard et même exceptionnellement jusqu'à l'âge de cinquante ans. D'autre part, il est bien évident que la multiplicité des formes cliniques de la tuberculose au moment de la puberté n'avait point échappé à ce grand anatomo-pathologiste.

En réalité, ce qui intervient ici, ce n'est point tant l'âge du sujet, l'époque de la puberté en l'espèce, que le stade humoral de la maladie. La phtisie pubertaire d'Aschoff s'intercale entre les manifestations du stade II qui va se terminer et les manifestations du stade III qui sont désormais en puissance. Elle est essentiellement constituée par une irruption brusquée de l'infiltrat précoce tertiaire, dans un organisme où l'état biologique secondaire qui n'est pas éteint permet encore le développement de manifestations tuberculeuses ganglionnaires, qui font partie intégrante habituelle de la deuxième époque du cycle.

Schématiquement, il y a association d'infiltrat précoce (élément tertiaire) avec des hypertrophies ganglionnaires et une hyperallergie marquée à la tuberculine (éléments secondaires). Dans la grande majorité des cas, ces hypertrophies ganglionnaires sont cliniquement localisées au

médiastin. Elles rappellent ainsi les grosses adénopathies trachéo-bronchiques de certains complexes primaires. Mais elles sont parfois aussi plus diffuses. Il arrive qu'elles intéressent quelques ganglions du creux sus-claviculaire, de la chaîne carotidienne et même de l'aisselle. Enfin chez quelques sujets on voit parfois coexister d'autres manifestations qui appartiennent toujours au stade secondaire.

Si Aschoff a proposé pour un tel syndrome le nom de phtisie pubertaire, c'est assurément parce qu'il est surtout observé à l'âge pubère. Il serait vain de nier l'influence favorisante de l'établissement des fonctions ovariennes. Ce qui suffirait à le prouver, c'est ce fait que la phtisie pubertaire est sinon essentiellement, tout au moins habituellement un syndrome féminin. Il est en effet remarquable qu'il soit quatre fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Mais l'établissement de la menstruation n'est qu'une cause favorisante. Sans quoi on ne devrait plus observer de phtisie pubertaire au delà de la puberté. Or on en constate chez les adultes, et ceci démontre jusqu'à l'évidence que ce qui importe surtout, c'est l'âge biologique de la maladie. Il faut, il est nécessaire qu'il y ait une arrivée prématurée du stade III, alors que le stade II n'est pas humoralement terminé.

Il en résulte avec la dernière évidence que ce qui fixe en quelque sorte à l'avance la date où pourra évoluer une phtisie pubertaire, c'est l'âge où s'est produite la primo-infection. Un sujet contaminé dans l'enfance fera une phtisie pubertaire à la puberté, et c'est bien ce qui s'observe d'habitude. Mais un sujet contaminé à l'âge adulte aura licence, si l'occasion s'y prête, de constituer un syndrome de phtisie pubertaire quelques années après la date de sa primo-infection. Est-il nécessaire de rappeler à ce propos que plus l'infection tuberculeuse première se produit tardivement dans le cours de la vie, plus elle est susceptible de donner lieu à ce phénomène du raccourcissement de la période secondaire sur lequel Étienne Bernard et nous-même avons insisté. Cette période secondaire sera même d'autant plus courte que les surinfections exogènes auront davantage l'occasion de se répéter en série. Il est peu douteux en effet que l'addition des surinfections venues du dehors ne multiplie, à quelque âge que ce soit, les foyers de réinfections pulmonaires et ne précipite l'arrivée de l'infiltrat précoce.

Cette notion du rôle des surinfections exogènes a été aussi signalée par différents phtisiologues allemands. Mais il faut bien reconnaître que les surinfections manquent totalement dans les antécédents de certains malades, ainsi que nous l'avons constaté plusieurs fois. Il est par contre difficile de leur refuser un rôle provocateur lorsqu'on découvre des contacts incessants, prolongés et répétés dans l'année qui a précédé l'établissement du syndrome.

Falk a fouillé les antécédents de 35 malades atteints de phtisie pubertaire entre douze et dix-neuf ans. Dans 87 p. 100 des cas, la primo-infection avait précédé de plus de trois années la date d'apparition de la phtisie pubertaire. Mlle Éliasberg et nous-même avons fait des remarques analogues.

Le début de la phtisie pubertaire est assez rarement observé par le phtisiologue. La plupart des sujets se présentent lorsque la maladie est déjà en pleine période d'état. Toutefois, lorsqu'on arrive à surprendre la première phase, on constate d'abord l'hypertrophie progressive des ganglions du hile. Cette hypertrophie, qui est ordinairement unilatérale, engage à porter à tort le diagnostic de primo-infection tuberculeuse. L'allergie à la tuberculine, qui est particulièrement violente à ce moment semble plaider dans ce sens. L'erreur sera pour ainsi dire fatale si l'on ne peut préciser, grâce aux anamnestiques, l'histoire antérieure de l'infection. La découverte d'un érythème noueux dans les antécédents éloignés, celle d'une pleurésie, d'une ostéite, d'une adénopathie cervicale ayant laissé des cicatrices caractéristiques, la présence de foyers de Simon ou d'un complexe primaire calcifié sur les films ne permettront plus un tel diagnostic. Il faudra alors attendre et observer.

Au bout de un ou deux mois, durant lesquels il est assez habituel mais non constant de remarquer un peu de fièvre le soir, de l'amaigrissement, de l'asthénie, quelques petits signes d'intoxication tuberculeuse, on verra se dessiner peu à peu, à l'écran, une plage d'ombre sous une clavicule. Elle débute au lieu normal où se constituent la grande majorité des infiltrats précoces, c'est-à-dire sous la partie moyenne de la clavicule, près du bord axillaire du thorax. Elle affecte cette image de nébuleuse que nous avons décrite, avec des points miliaires de la grosseur d'une tête d'épingle en acier ou en verre, semés dans un nuage flou, chaque point correspondant histologiquement à un petit noyau d'alvéolite caséo-pneumonique.

Plus ou moins rapidement, l'infiltrat se développe le long du bord axillaire du thorax et pousse une pointe en direction du hile. En deux ou trois mois, on a presque toujours l'image radiologique de l'infiltrat intercléido-hilaire de Léon Bernard, image qui témoigne d'une lésion déjà relativement ancienne en date. Mais, contrairement à ce qui se passe dans l'infiltrat précoce tertiaire, où la passivité du hile radiologique est remarquable, où l'indifférence des ganglions demeure totale, ainsi que Rist et Ameuille, Ranke l'ont bien spécifié jadis, nous assistons ici à une réaction ganglionnaire anormale et imprévue. Plusieurs ganglions sont remarquablement hypertrophiés du côté de l'infiltrat. Assez souvent, les ganglions du côté opposé réagissent également plus ou moins.

Il n'est d'ailleurs pas rare d'observer la formation simultanée d'infiltrats sous-claviculaires bilatéraux. Le plus souvent, un infiltrat est en avance sur l'autre.

L'évolution de ces infiltrats est maligne. Nous les avons toujours vus jusqu'à présent aboutir assez vite au stade cavitaire. La caverne se forme presque constamment sous la partie moyenne de la clavicule, dans la partie périphérique du poumon. Aussi bien avons-nous pris l'habitude d'intervenir rapidement en pratiquant un pneumothorax qui, suivant les cas, sera simple ou double. Non collabés, les infiltrats de la phtisie pubertaire envahissent rapidement toute la région sous-claviculaire, s'excavent en de multiples endroits, et ne tardent guère à ensemencer par voie bronchogène la base et le côté opposé. Collabés de façon précoce, ils se stabilisent généralement et, au bout de quelques mois, s'orientent vers la sclérose et la guérison. Leur pronostic est dans l'ensemble plus grave que celui des infiltrats précoces non affiliés à la phtisie pubertaire.

Ce qu'il y a de curieux, c'est l'évolution que suivent les adénopathies médiastines et, accessoirement, les autres adénopathies qui ont précédé l'apparition des infiltrats. On remarque que, plus ou moins lentement suivant les cas, ces adénopathies diminuent de volume. Cette régression peut être particulièrement rapide : en trois mois les ganglions sont à peine visibles sur les films. Il est par contre des malades chez lesquels nous avons vu persister pendant une année sans grand changement les ganglions médiastinaux. D'une façon générale, il semble que la rétrocession ganglionnaire suive à peu de chose

près l'évolution de l'allergie, qui diminue de violence plus ou moins vite ou qui persiste encore à un taux élevé durant un certain nombre de mois. Néanmoins, avec le temps qui s'écoule, il est de règle que l'on assiste à la disparition du stade biologique secondaire qui a autorisé le développement des réactions ganglionnaires. Au fur et à mesure que le tuberculeux s'enfonce dans le stade tertiaire, il est normal que les manifestations habituelles du stade secondaire s'atténuent et prennent fin. On confirmera par la tomographie la régression progressive des images ganglionnaires.

Ainsi l'évolution de la phtisie pubertaire montre la dissociation qui existe dans le devenir des deux éléments qui la constituent. Le ganglion a précédé le poumon, mais le poumon continue son évolution après l'arrêt de l'évolution ganglionnaire. Pendant ce temps, l'allergie qui a perdu sa violence a pris les caractères de l'allergie tertiaire.

D'autres syndromes d'interférence de stades se présentent également à l'analyse du phtisiologue, mais ils n'ont pas des caractères aussi nets, aussi stéréotypés que la phtisie pubertaire d'Aschoff.

On voit notamment des pleurésies séro-fibrineuses de la période secondaire qui sont très rapidement suivies d'un infiltrat précoce, en même temps que l'allergie du type secondaire persiste encore et que se développent toujours des métastases osseuses, ganglionnaires ou génitales. Mais nous ferons valoir, à ce propos, que la date où les métastases s'extériorisent peut être très en retard sur la date où ces métastases ont été réellement créées dans les organes par l'arrivée d'un embol bacillaire.

Un autre syndrome d'interférence des stades II et III est le suivant : chez un jeune sujet de quinze à vingt-cinq ans, dont la primo-infection remonte à quelques années en arrière, surgissent des tuméfactions ganglionnaires cervicales, unilatérales ou bilatérales, tantôt isolées, tantôt accompagnées d'autres adénites. Les films ne révèlent cependant pas d'ombres anormales ganglionnaires dans le médiastin. Mais ils permettent de découvrir la présence d'un ou de plusieurs infiltrats d'Assmann. L'allergie ici encore est très forte et de type nettement secondaire.

Nous avons vu parfois chez ces malades des ostéites, des gommes, des tuberculides ou d'autres localisations extra-pulmonaires. Or, lorsqu'on suit ces malades, il n'est pas rare d'assister à la résorption spontanée des infiltrats d'Assmann. Tout se passe comme si l'infection tuberculeuse, hâtant soudainement son évolution, s'était essayée à ouvrir de façon prématurée le stade tertiaire, mais, ne trouvant pas dans l'organisme les conditions humorales requises à cet effet, avait été contrainte à une retraite précipitée.

Cet avortement de certains infiltrats précoces surgis trop tôt dans les poumons, à l'occasion de circonstances que nous ignorons, est d'ailleurs un phénomène que l'on peut observer dans d'autres conditions. Mais quelles que soient les circonstances dans lesquelles il se présente, il explique que les auteurs allemands aient hésité primitivement sur la place qu'il convenait d'attribuer aux infiltrats dans le cycle de la maladie, beaucoup d'entre eux ayant estimé qu'au lieu de signer le début de la phtisie chronique ils se bornaient simplement à marquer la fin de la période secondaire. Mais nous savons maintenant que ce qui caractérise avant tout une lésion tuberculeuse, c'est non seulement le moment où elle survient, mais peut-être encore plus l'avenir qu'elle renferme, et pour tout dire sa destinée. Or il y a dans l'infiltrat précoce la gestation de toute la phtisie chronique.

L'AVENIR DES PLEURÉTIQUES

PAR

M. BRELET

Professeur honoraire à l'École de Médecine de Nantes.

Il n'y a pas encore bien longtemps que la pleurésie séro-fibrineuse était considérée comme la conséquence d'un refroidissement. Au chapitre de son étiologie, Jaccoud insistait sur l'ingestion de boissons froides quand le corps est en sueur ; tous les médecins admettaient cette doctrine, et c'est pourquoi sans doute les mères de famille recommandaient aux enfants qui venaient de jouer et qui étaient « en transpiration » de ne pas boire froid. En 1882, Landouzy enseigna que le véritable élément étiologique de la pleurésie séro-fibrineuse était la tuberculose ; cette notion ne fut pas admise sans résistance. N'en est-il pas ainsi pour toutes les idées nouvelles, aussi bien en médecine qu'en littérature, en art militaire ou naval, voire en musique ?

Aujourd'hui, la question est jugée. Toute pleurésie qui ne fait pas sa preuve (infection ou dyscrasie) est « fonction de tuberculose ». C'est une pleuro-tuberculose primitive. Après avoir établi le pronostic immédiat de la pleurésie, lequel est généralement favorable, il convient donc de prévoir l'avenir du malade et de faire le pronostic lointain de cette affection en tenant compte de la possibilité d'autres localisations tuberculeuses, en particulier dans le poumon sous-jacent. Ceux qui, les premiers, se sont occupés de cette question ont été plutôt pessimistes et même très pessimistes, puisque, dans une statistique, tous les anciens pleurétiques étaient devenus phtisiques. D'autres statistiques donnaient des pourcentages de 60, 70 tuberculoses pulmonaires post-pleurétiques.

Mes premières recherches sur le pronostic lointain de la pleurésie datent de 1924 ; ayant examiné au Centre spécial de réforme de Nantes un assez grand nombre d'anciens soldats atteints de pleurésie pendant la guerre de 1914-1918, et venus au Centre pour y obtenir une pension, j'eus l'impression que beaucoup d'entre eux étaient parfaitement guéris ou presque, et qu'il n'y avait pas à trop redouter pour eux la tuberculose pulmonaire. La statistique que je communiquai à la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (1) ne donnait que 15 p. 100 de tuberculeux pulmonaires, soit 1 sur 7. Un confrère, ayant lu ce travail, m'écrivit alors que j'avais bien fait d'être plus optimiste que mes devanciers, qu'il avait eu une pleurésie à vingt ans, et que, pendant très longtemps, il avait vécu hanté par la crainte de la tuberculose, crainte qui ne s'était pas réalisée, mais l'avait préoccupé pendant toute sa jeunesse. Henri IV eut une pleurésie grave en 1589, ce qui ne l'empêcha pas de mener, jour et nuit, une vie très active jusqu'au coup de poignard de Ravaillac. Mais, au XVIe siècle, le diagnostic de pleurésie devait manquer de précision ; c'est pourquoi je signale seulement ce cas royal sans l'ajouter à ma statistique.

Je repris la question l'année suivante à la *Société médicale* (2), puis dans la *Gazette des hôpitaux* (3), dans la thèse de Limbour (4) et dans *Riforma Medica* (5) ;

(1) Bulletins de cette société, 1924, n° 11.
(2) 1925, n° 2.
(3) 1925, n° 36.
(4) *Thèse de Paris*, 1926.
(5) *La Riforma Medica*, 1928, n° 7.

j'y suis encore revenu récemment en adressant à l'*Académie de médecine* (1) une note qui y fut lue par mon excellent maître, le professeur Nobécourt, quelques jours avant sa mort si brusque, qui a profondément attristé ses anciens élèves.

Ma statistique est actuellement de 400 cas; elle ne comprend que des pleurésies séro-fibrineuses vérifiées par une ponction exploratrice. Les malades ont été suivis pendant très longtemps, vingt ans pour beaucoup, dix ans au moins pour les autres cas. Je puis donc croire qu'aucune tuberculose post-pleurétique ne m'a échappé, puisque la tuberculose pulmonaire survient presque toujours dans les quatre ou cinq années qui suivent la pleurésie ; d'autre part, la loi de 1919 donne aux anciens soldats titulaires de pensions le droit de demander indéfiniment d'être convoqués au Centre spécial de réforme pour y être réexaminés, et obtenir une augmentation de pension quand leur état s'est aggravé ; ils ne manquent pas d'user de ce droit, ce qui est bien naturel. Pour chaque malade, j'avais les résultats d'un examen radioscopique des poumons et d'un examen bactériologique des crachats, examens pratiqués avec beaucoup de soin par MM. les Médecins de l'hôpital militaire Broussais.

Les anciens pleurétiques peuvent être classés en quatre groupes.

Voici d'abord *ceux qui sont complètement guéris.* Quand ils viennent au Centre de réforme, ils disent bien avoir de la dyspnée d'effort, pour être pensionnés ; mais, si on les examine alors qu'ils désirent entrer dans une administration, ils affirment, pour être admis, qu'ils peuvent courir comme des lièvres ; la vérité est sans doute entre ces deux déclarations. A l'examen des poumons, la sonorité est bonne aux deux bases ; le murmure vésiculaire est égal des deux côtés. A la radioscopie, rien d'anormal, ou quelquefois, souvent même, un sinus costo-diaphragmatique un peu moins profond, une mobilité de l'hémidiaphragme très légèrement diminuée. Dans ce dernier cas, je classe l'ancien pleurétique parmi ceux qui sont guéris sans reliquats bien fâcheux ; c'est pourquoi je trouve *34 malades sur 100 à ranger dans ce groupe.* Bernou (2) donne un pourcentage moins élevé de plèvres libres après pleuro-tuberculose ; sur 70 malades ponctionnés, 5 plèvres libres ; sur 53 malades non ponctionnés, 19. Il faut remarquer que Bernou ne se contente pas de l'examen radioscopique ordinaire, qu'il recherche la symphyse pleurale par son procédé d'étude de la cinématique intercostale.

Puis viennent *les anciens pleurétiques gardant de leur maladie des séquelles importantes ;* j'en compte *43 p. 100*, chiffre très voisin de celui de Renard (3), 41 p. 100. Ces malades ont conservé un bon état général, mais ils se plaignent de douleurs thoraciques et ils s'essoufflent au moindre effort. A l'examen, on remarque parfois une rétraction d'un hémithorax, avec une différence de 3 et 4 centimètres entre le côté malade et le côté sain ; à la percussion on trouve une sonorité très diminuée à une base et, à l'auscultation, un affaiblissement plus ou moins marqué du murmure respiratoire ; on peut aussi entendre des frottements pleuraux à cette même base, ou dans la région axillaire. A la radioscopie, le cul-de-sac est bouché, l'hémidiaphragme plus élevé que l'autre, moins mobile, ou même complètement immobile. Je n'insiste pas sur tous les aspects radioscopiques. Que se passe-t-il dans cette symphyse pleurale ? Est-elle un foyer de bacillose, susceptible de se réactiver, ou une simple cicatrice de guérison ? Quel est l'état du parenchyme pulmonaire au voisinage de la plèvre ? N'ayant examiné mes malades qu'à des intervalles d'un ou deux ans, je ne puis avoir une opinion très fondée sur l'activité de la symphyse pleurale, mais il me semble que, même avec des poussées de pleurite, elle n'a pas, bien souvent, grande activité bacillaire. Voici, entre autres, un homme qui a eu une pleurésie en 1921 ; en 1929, il a une symphyse pleurale avec quelques frottements, puis ne revient plus au Centre de réforme ; son état ne s'est donc presque certainement pas aggravé. Un autre, pleurétique en 1923, a des frottements en 1924, n'en a plus à l'examen de 1926, et, lui aussi, ne demande pas, par la suite, d'augmentation de pension. Un troisième, pleurétique en 1925, a, en 1926, des reliquats importants avec frottements ; son état s'améliore d'année en année, si bien que sa pension peut être abaissée progressivement de 40 à 10 p. 100, et il ne demande pas à passer devant le Tribunal des Pensions. Renard insiste beaucoup sur les séquelles pleuro-pulmonaires interstitielles, sur les scléro-emphysémateux qui, d'après lui, représentent une proportion importante parmi les anciens pleurétiques. Je n'ai observé que très exceptionnellement l'emphysème sur les 400 cas de ma statistique actuelle, et c'est bien rarement que le radiologue a constaté de la sclérose pulmonaire ; mais je me propose de fixer mon attention sur ce point lorsque j'étudierai les nombreux dossiers de pleurétiques examinés par moi que j'ai encore à retrouver dans les archives du Centre spécial de réforme.

Troisième groupe : *quelques anciens pleurétiques sont atteints de localisations tuberculeuses autres que la phtisie pulmonaire. J'en compte 27 sur 400, soit envrion 7 p. 100.* Ces malades ont, pour la plupart, une tuberculose ostéo-articulaire (coxalgie, mal de Pott, tumeurs blanches du genou, du poignet...) ; l'un d'eux était coxalgique et pottique. D'autres sont atteints d'orchi-épididymite bacillaire ; j'ai un cas de tuberculose rénale. Mon collègue des hôpitaux de Nantes, P. Reyt, qui est un phtisiologue très compétent, m'a dit qu'à Leysin plus de 50 p. 100 des lésions osseuses ou rénales étaient précédées d'une atteinte pleurale, et qu'un médecin russe avait publié un travail expliquant la localisation tuberculeuse sur les séreuses et les divers tissus d'après leur origine embryologique. Notons que mes malades présentant ces localisations extra-pulmonaires avaient, presque tous, peu de séquelles pleurales et restaient indemnes de tuberculose pulmonaire. Le bacille de Koch avait, chez eux, changé de domicile.

Et enfin *15 p. 100 de mes anciens pleurétiques sont devenus des tuberculeux pulmonaires*, la plupart de deux à cinq ans après leur pleurésie, quelques-uns tardivement (7 ans, 9 ans et même 16 et 20 ans). La tuberculose est habituellement unilatérale, du côté de la pleurésie ancienne ; en cas de lésions bilatérales, celles-ci prédominent du côté pleurétique, comme Hanrion (4) l'a signalé dans son excellente thèse ; je n'ai qu'un cas de pleurésie gauche suivie de tuberculose pulmonaire débutant à droite, et cette tuberculose n'apparut que seize ans après la pleurésie. Sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire post-pleurétique, je n'ai aucune opinion ; quand mes expertisés du Centre spécial de réforme avaient obtenu une pension définitive à 100 p. 100, ils ne revenaient plus au Centre. J'ai l'intention de cher-

(1) Séance du 2 novembre 1943.

(2) *Journal des praticiens*, 22 octobre 1927.

(3) Renard, L'avenir des pleurétiques (*Thèse de Toulouse*, 1934).

(4) Hanrion, *Thèse de Paris*, 1936.

cher à savoir, et par l'Intendance militaire, distributrice des pensions, et par mes confrères de Loire-Inférieure et de Vendée, quelle fut l'évolution de cette tuberculose à quelle date les malades moururent. D'après Haurion, l'évolution en est le plus souvent lente.

Ma statistique est, je crois, la plus favorable qui ait été publiée, mais d'autres donnent un pourcentage qui se rapproche du mien : 25 p. 100 (Rossel et Reyt) ; 20 p. 100 (Ameuille). Nous sommes donc loin des chiffres autrefois classiques. Si je note moins de cas de tuberculose pulmonaire, c'est que tous mes malades sont des hommes, et des hommes jeunes, de bonne santé antérieure, puisque soldats, dans le service armé pour la plupart ; presque tous sont des cultivateurs qui, la guerre terminée ou le service militaire fini, sont retournés à la charrue.

Une dernière remarque : parmi les hommes de vingt à vingt-cinq ans n'ayant pas eu de pleurésie, un certain nombre deviendront tuberculeux pulmonaires ; il serait intéressant de savoir dans quelle proportion. Trois de mes camarades d'une classe de 30 élèves sont morts poitrinaires, comme on disait alors, et sans pleurésie antérieure; 3 sur 30, cela fait du 10 p. 100. Je ne tire naturellement aucune conclusion de cette très petite statistique, mais il me semble qu'elle permet de croire que la pleuro-tuberculose n'a pas un pronostic lointain très sombre.

Ainsi donc la revision de ce pronostic est commencée ; elle se poursuivra, je l'espère. Et cela n'est pas sans avoir un grand intérêt pratique, quand il s'agit, par exemple, de donner un avis médical à l'occasion d'un mariage, d'une assurance sur la vie. Certaines administrations éliminent tous les postulants ayant eu une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. Ce règlement est facile à appliquer, mais me paraît trop sévère. Ne pourrait-on pas admettre tout candidat dont la pleurésie date de cinq ans et n'a pas laissé de traces ?

ACTUALITÉS MÉDICALES

Réactions tuberculiniques éclipsées ou retardées chez l'enfant tuberculeux.

Pendant de longues années, on a considéré que, chez l'enfant, une réaction tuberculinique positive le restait indéfiniment et qu'une réaction négative (sauf pendant la période allergique) éliminait avec sécurité l'hypothèse de tuberculose. Les travaux récents ont quelque peu modifié les notions classiques, et il faut tenir compte, dans ces derniers mois, des mémoires de A. Bergeron, Bucquoy et Beust (*Presse médicale*, 3 septembre 1942, n° 40, p. 553), de P. Bezançon, J. Génévrier et Ac. Maclouf (*Presse médicale*, 4 septembre 1943, n° 33, p. 481), et d'une discussion à la *Société de pédiatrie*, le 15 décembre 1942 (*Arch. franc. de pédiatrie*, t. I, n° 3, p. 134, 1943).

Sur un point précis de technique, tous les auteurs sont d'accord : il ne faut parler de réaction tuberculinique négative que si l'on a pratiqué systématiquement la cuti-réaction, puis l'intradermo-réaction à doses croissantes jusqu'au centigramme ; et il faut reconnaître que bon nombre de réactions soi-disant négatives ne répondent pas à cette condition essentielle.

Les recherches de A. Bergerou, Bucquoy et Beust ont porté sur 745 garçons de cinq à quinze ans suivis longuement au sanatorium de Villiers-sur-Marne. L'intradermo-réaction était pratiquée tous les trois mois ; 17 d'entre eux qui présentaient une réaction positive à l'entrée ont cessé de réagir à un ou plusieurs des essais ultérieurs, puis ont donné le plus souvent de nouveau des réactions positives ; 6 de ces sujets ne présentaient aucun signe apparent clinique ou radiologique de tuberculose évolutive ou cicatricielle ; ils étaient donc en état de *tuberculose-infection* et non pas de *tuberculose-maladie*; la réaction tuberculinique est demeurée négative ; on peut leur appliquer l'hypothèse d'Ameuille, Saenz et Canetti : ils ont perdu leur pouvoir de réaction à la tuberculine parce qu'ils ont totalement guéri une infection tuberculeuse assez légère pour n'avoir déterminé aucune lésion décelable. Mais cette hypothèse ne vaut pas pour les 11 autres sujets ; 7 d'entre eux présentaient des lésions ganglio-hilaires légères non évolutives : et, si 3 de ces garçons quittèrent le sanatorium avant de voir une troisième réaction, les 4 autres furent observés assez longtemps pour qu'on pût constater une réaction positive sans aucune modification de leur état général ou local. Enfin 4 enfants présentaient encore des signes de tuberculose pleurale ou pulmonaire évolutive ; un des pleurétiques quitta bientôt Villiers, mais l'autre y demeura et sa réaction redevint positive. Un des tuberculeux pulmonaires cessa classiquement de réagir à la tuberculine quand il devint cachectique ; mais le second, qui ne cessa de s'améliorer, donna successivement deux réactions positives, une négative, puis une positive. Les auteurs font remarquer que la disparition, le plus souvent transitoire, de l'allergie tuberculinique n'est que le cas extrême des variations considérables d'intensité des intradermo-réactions ; celles-ci sont très fréquentes et vont, chez le même enfant, de la simple papule rouge à la réaction phlycténulaire, et même à la petite escarre cutanée.

Le mémoire de F. Bezançon, J. Génévrier et Ac. Maclouf envisage les faits où les réactions tuberculiniques restent négatives durant des mois chez des sujets dont la tuberculose est prouvée incontestablement par la bactériologie (hémoculture, inoculation, biopsie), l'examen radiologique ou clinique ou l'évolution ; ils apportent deux cas personnels et citent de nombreux faits du même ordre dans l'érythème noueux, la pleurésie, l'adénopathie trachéo-bronchique, la conjonctivite phlycténulaire, la spléno-pneumonie. Ils concluent qu'en présence de signes cliniques ou radiologiques incontestables il ne faut pas rejeter le diagnostic de tuberculose et négliger les mesures logiques sous prétexte qu'il y a réaction nulle à la tuberculine : celle-ci, dans des cas rares, mais indiscutables, peut être retardée ou même faire défaut pendant toute la maladie. C'est sur des faits de cet ordre que E. Sorrel a attiré l'attention : cuti-réaction restant négative pendant toute l'évolution d'abcès froid tuberculisant le cobaye ou de tuberculoses ostéo-articulaires incontestables ; de même J. Cathala cite trois cas de tuberculose intestinale où l'on reconnut seulement à l'autopsie la nature tuberculeuse de l'affection, méconnue du fait de réactions tuberculiniques négatives. Mais E. Lamy, Ed. Lesné, R. Clément croient à la valeur en clinique infantile des réactions tuberculiniques. Peut-être y a-t-il une cause d'erreur dans l'apparition retardée de la tuberculino-réaction et faudrait-il la vérifier au sixième ou huitième jour, comme P. Brodin et M. Fourestier y ont insisté chez le vieillard (*Presse médicale*, 12 avril 1943, n° 14).

Fr. Saint Girons.

La vaccination par le B. C. G. Indications et technique actuelle.

Un mémoire de M. Bariéty et J. Le Melletier donne sur cette importante question les renseignements les plus précis (*Le Nourrisson*, septembre 1942, p. 146). Si l'innocuité du B.C.G. est admise presque sans conteste, son efficacité a été souvent mise en doute, et il faut en effet reconnaître que le virage des réactions tuberculiniques n'est pas obtenu de façon suffisamment fréquente et durable par la vaccination orale. On a proposé d'autres voies de vaccination : voie sous-cutanée, voie intradermique, vaccination par piqûres multiples, enfin vaccination par scarifications cutanées, proposée par Nègre et Bretey. Cette dernière méthode est le procédé de choix d'après les recherches les plus récentes. La technique est simple. On utilise une ampoule de vaccin spécial (B.C.G.-S.P., contenant 5 centigrammes de B.C.G. par centimètre cube). On aseptise la peau du bras à l'éther; on dépose sur la peau, à quelques centimètres l'une de l'autre, trois ou quatre gouttes de vaccin ; sur chaque goutte, on pratique avec un vaccinostyle bien tranchant deux scarifications d'un centimètre de long parallèles ou en croix. La scarification ne doit provoquer qu'un léger suintement rosé. Après quelques minutes, la région est recouverte d'une compresse imbibée du B.C.G. restant dans l'ampoule, ou d'une feuille de cellophane stérile, maintenue en place vingt-quatre heures. Les réactions tuberculiniques sont presque toujours positives au bout de quatre à six semaines chez les enfants vaccinés par cette technique, et cela sans le moindre incident local ou général.

La *résistance* acquise par l'organisme vacciné semble *temporaire* : il y aura donc lieu de répéter le B.C.G. chez les sujets dont les réactions tuberculiniques sont devenues négatives. D'autre part, cette résistance présente le même caractère *relatif* que celle acquise après une primo-infection par un bacille virulent ; elle met le vacciné dans la même situation qu'un individu spontanément allergique, mais ne supprime pas complètement le danger d'une réinfection massive ou d'un fléchissement ultérieur de la résistance organique.

Les indications de la vaccination par le B.C.G. ont été diversement comprises. Les auteurs distinguent : 1° les sujets appartenant à un milieu tuberculeux et ; 2° ceux qui vivent dans une famille saine. Dans la *première catégorie*, il faut, à défaut de séparation rigoureuse, vacciner les enfants soit dès la naissance et réaliser l'isolement jusqu'à l'apparition d'une intradermo-réaction franchement positive au milligramme, ou vacciner les enfants plus âgés après avoir vérifié le caractère négatif de l'intradermo-réaction au milligramme et même au centigramme. Il faut revacciner si la réaction à la tuberculine n'a pas viré au bout de quatre à huit semaines. Bien entendu, la séparation prolongée reste la mesure prophylactique essentielle et indispensable. Au contraire, un enfant, surtout s'il est déjà grand, peut être rendu à sa famille après vaccination efficace s'il est exposé au contact d'un tuberculeux non habituellement bacillifère. Cette éventualité constitue, pour Bariéty et Le Melletier, la meilleure indication de la vaccination par le B.C.G.

En milieu sain, la vaccination ne présente pas le même caractère d'urgence. Mais elle reste fort utile, étant donnée la fréquence des tuberculoses familiales longtemps méconnues et des contagions extra-familiales. « La fréquence et la gravité de la tuberculose des nourrissons sont assez grandes pour justifier la vaccination systématique au début de la vie. » On la pratiquera par scarification après reprise du poids de naissance et en dehors de tout épisode pathologique. On surveillera chaque mois l'apparition de l'allergie et on revaccinera à un ou deux ans les sujets dont les réactions tuberculiniques seront redevenues négatives.

FR. SAINT GIRONS.

Guide pour l'établissement de rations alimentaires équilibrées.

La préparation des repas comme la distribution des substances alimentaires par l'État ou par des organismes spécialisés supposent, de la part des responsables, une connaissance approfondie des besoins de l'homme au cours de ses différentes activités matérielles. Cette connaissance fait malheureusement souvent défaut à beaucoup, comme le note l'avant-propos du *Guide alimentaire*, qui vient de paraître sous les auspices de la *Fondation française pour l'étude des problèmes humains* et qui est présenté par l'équipe *Nutrition*. Combler cette lacune est le but de ce petit ouvrage de vulgarisation. Il s'adresse à tous ceux qui ont la responsabilité de faire man er leurs semblables.

Dans la première partie de l'ouvrage, on trouvera un rappel général de nos connaissances chimiques et physiologiques sur l'alimentation de l'homme.

Dans la seconde partie est exposé le moyen d'établir des rations physiologiques, c'est-à-dire d'utiliser au mieux les produits alimentaires mis à la disposition des communautés et celui de remédier dans la mesure du possible au déficit des rations. (Un volume : 24 francs, Librairie des Sciences et Arts, 106 *bis*, rue de Rennes)

M. DÉROT.

La ration actuelle de la femme enceinte.

D'après LACOMME (*La Médecine* 24e année, n° 4, août 1943), elle est insuffisante au point de vue calorique, puisqu'elle ne comporte, au début, que 1 707 calories au lieu de 2 300 et à la fin 1 921 calories au lieu de 2 500. Le déséquilibre porte sur les protides, et en particulier les protides animaux, les lipides, et en particulier les lipides végétaux (acide linoléique), le calcium, le phosphore, le fer. Pour corriger ce déficit, l'auteur donne les conseils suivants : 1° rechercher les protides animaux (abats, lait, fromages) ; 2° les lipides végétaux : noix, noisettes, amandes, olives ; 3° les aliments riches en Ca et P (lait écrémé, fromages maigres ; 4° Les aliments riches en fer (cresson, persil, épinards, olives, lentilles) ; 5° rechercher les aliments riches en vitamine A (persil, tomates, abricots, groseilles, pruneaux, pêches, carottes) et en vitamines C (carottes, choux, navets, salades, persil, citron, orange) ; 6° pour compléter la ration énergétique, utiliser les fruits secs, confitures, etc...

M. DÉROT.

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÊTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 2-44. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1944
855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631

MYÉLOME ET LEUCÉMIE

PAR

Jacques BOUSSER

Médecin des Hôpitaux.

Les travaux poursuivis au cours de ces dernières années, tant aux États-Unis qu'en France, par Furth, Richter, Jorgensen, G. Roussy, Ch. Oberling, M. et P. Guérin, ont montré la parenté étroite qui unit sur le terrain expérimental le myélome et la leucémie. Chez l'animal, et notamment chez la souris et le rat, en faisant varier les conditions expérimentales, on peut obtenir à volonté une leucémie myéloïde, en partant d'une tumeur locale du type sarcome myéloïde, et réaliser inversement un myélome par inoculation de cellules leucémiques.

Chez l'homme, cette parenté entre myélome et leucémie se retrouve. La coexistence de ces deux affections est connue depuis très longtemps. Dès 1904, Aschoff l'avait mise en évidence à l'autopsie d'un malade. Mais ces faits très rares n'ont intéressé pendant longtemps que les anatomo-pathologistes. Actuellement, grâce aux nouvelles techniques d'exploration : radiologie et surtout ponction de la moelle osseuse, ces cas ont pu être reconnus pendant la vie et ils se sont multipliés si bien qu'il est possible d'établir une véritable série continue d'états intermédiaires entre le myélome le plus typique et la leucémie la plus banale. En outre, à propos d'une observation personnelle, nous avons montré, avec notre maître, L. Boidin, et O. Delzant, en nous basant sur la coexistence d'une infiltration médullaire et d'une décalcification osseuse diffuses, qu'il fallait intégrer dans le même groupe nosologique un assez grand nombre d'observations publiées sous les titres les plus divers : ostéomalacie, ostéomyélodysplasie, myélose ostéomalacique, leucémie avec altérations radiologiques du squelette, etc... Ainsi compris, le cadre des faits intermédiaires entre myélome et leucémie s'élargit considérablement. C'est à une étude d'ensemble de ces formes intermédiaires chez l'homme que nous nous proposons de consacrer cet article.

Les rapports entre myélome et leucémie ont été étudiés avant nous par d'assez nombreux auteurs. Lubarsch et Pappenheim, Ghon et Roman, Jackson, Parker et Bethea, Piney et Riach, Osgood et Hunter, Snapper, Patek et Castle, Lemaire et Mallarmé. Tous, à l'exception de Snapper, n'ont envisagé que les myélomes et myélomatoses à plasmazellen. Nous pensons qu'on peut compléter utilement les classifications que certains d'entre eux, notamment Piney et Riach, ont proposées.

C'est selon leur type histologique que s'ordonnent ces cas. On sait que le myélome n'est pas caractérisé par un type déterminé de prolifération cellulaire. Si le myélome à plasmocytes constitue la variété la plus fréquemment rencontrée, il existe néanmoins des myélomes à myéloblastes, à myélocytes, à lymphocytes, voire même à érythroblastes, et aussi des myélomes de structure plus complexe : à myéloblastes et à myélocytes, à myélocytes et à érythroblastes, etc... Ce sont de véritables myélomes « mixto-cellulaires », selon l'expression de Schridde.

I. — Envisageons tout d'abord la *variété plasmocytaire.*

1° La *maladie de Kahler* se caractérise par ses tumeurs osseuses, ses lacunes radiologiques taillées à l'emporte-pièce et ses modifications humorales : albuminosurie de Bence-Jones et modifications des protéines sanguines. Histologiquement, les tumeurs apparaissent bien limitées. Entre les tumeurs et dans les os non touchés la moelle est normale, sans infiltration plasmocytaire. Foie, rate et ganglions sont indemnes. Tel est le schéma classique.

De ce groupe, on peut rapprocher des observations assez nombreuses où on a signalé l'existence de tumeurs myélomateuses dans les organes les plus divers (foie, rate, corps thyroïde, ovaires, peau, etc...), sans qu'on puisse conclure de façon formelle à une genèse *in situ* ou à des métastases. Malgré la diffusion, la prolifération garde dans ces cas le caractère tumoral.

2° La ponction osseuse, et plus particulièrement la ponction sternale, entrée dans la pratique courante depuis une dizaine d'années, a révélé un fait très important : c'est l'extrême fréquence avec laquelle on trouve des *cellules plasmocytaires dans la moelle à distance des tumeurs, en proportion plus ou moins grande.* C'est maintenant une notion bien établie grâce à de nombreuses observations (P. Émile-Weil, Carnot, Caroli et Cachera, Mallarmé, etc...). Ainsi apparaît dans de nombreux cas de myélome la tendance à la diffusion des cellules myélomateuses, ébauche encore très imparfaite de l'infiltration diffuse qui caractérise la leucémie.

3° *Avec le myélome avec décalcification diffuse*, une nouvelle étape est franchie. Ici, aux tumeurs multiples s'associe une décalcification plus ou moins diffuse portant soit sur les os atteints de myélome, soit sur d'autres pièces squelettiques. La décalcification peut être discrète, limitée. Dans d'autres cas, elle atteint de nombreux os et, avec prédilection, ceux qui sont touchés par le myélome, c'est-à-dire les os plats du tronc, le crâne, la partie supérieure des humérus et des fémurs. Elle entraîne douleurs, incurvations osseuses, fractures spontanées. L'autopsie révèle un amincissement extrême de l'os compact et une raréfaction des trabécules de l'os spongieux. Toute la cavité médullaire est remplie par une moelle hyperplasique formée exclusivement de plasmocytes. Au niveau de ces zones, le caractère tumoral a complètement disparu. On saisit là le passage du processus tumoral à la prolifération systématisée. Les observations de cet ordre sont nombreuses (Magnus-Lévy, Schmidtmann, Carnot, Cachera et Mlle Tissier, Weissenbach, Ravina et Lièvre, Layani, Laudat et Adida, etc...).

4° Très voisins de ces faits sont ceux décrits par Weissenbach et Lièvre sous le nom de *myélomatose décalcifiante diffuse.* Toute tumeur osseuse a disparu, ce n'est plus qu'une décalcification diffuse portant sur de nombreux os et rappelant l'ostéomalacie. Elle s'accompagne d'une infiltration médullaire massive. Toute trace de moelle normale a presque complètement disparu. Le caractère myélomateux ne s'affirme plus que sur le type de la prolifération, qui est plasmocytaire, et les altérations humorales si particulières du myélome. Dans ce groupe rentrent également les observations de Jeanneney, Servantie et Léger, Damade et Léger, G. Marchal et L. Mallet.

5° Dans un autre groupe d'observations, la prolifération plasmocytaire ne reste plus localisée à la moelle osseuse. Elle envahit les autres organes hématopoïétiques : foie, rate, ganglions. Il s'agit alors d'une *véritable pseudo-leucémie à plasmazellen*, ou, pour employer une terminologie plus moderne, d'une *cryptoleucose à plasmazellen.* Ce groupe comprend les observations de Micheli, Foa, Maresch, Berblinger, Ghon et Roman (cas I), Kreibich, Jackson, Parker et Bethea. Dans l'observation de Ghon et Roman, par exemple, la moelle était complètement infiltrée sans formation tumorale. Il en était de même du foie, de la rate, des ganglions et des amygdales.

6° Enfin, dans un dernier ordre de faits, les lésions sont les mêmes que dans la forme précédente, mais les cellules plasmocytaires passent dans le sang, en proportion plus ou moins importante. C'est la *leucémie à plasmazellen.* Ces leucémies plasmocytaires ont fait l'objet d'un travail d'ensemble de Patek et Castle. Aux douze cas qu'ils retiennent [Aschoff, Gluzinski et Reichenstein, Ghon et Roman (cas II), Hertz et Mamrot, Beck et Mac Cleary, Piney, Muller et Mac Naughton (2 cas), Piney et Riach, Osgood et Hunter, Cabot, Patek et Castle], il y a lieu d'ajouter les deux observations françaises récentes de Lemaire et Mallarmé, Jeune et Revol.

Le tableau clinique est celui d'une leucémie aiguë ou subaiguë, avec hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire. Par contre, l'atteinte osseuse paraît souvent moins évidente que dans les myélomes banaux. Les douleurs, très fréquentes, ne sont cependant pas constantes. Les tumeurs osseuses ne sont pas décelables cliniquement. Elles ne sont visibles qu'à la radiographie ou retrouvées à l'autopsie.

Les modifications sanguines sont d'importance variable. Cependant, jamais la leucocytose n'atteint les chiffres considérables qu'on peut rencontrer dans la leucémie aiguë. Le chiffre record n'est que de 60 000 leucocytes par millimètre cube (Muller et Mac Naughton). Le pourcentage des cellules plasmocytaires est ordinairement important : jusqu'à 77 p. 100 (Gluzinski et Reichenstein). Parfois, il est faible, 10, 15 p. 100 (Hertz et Mamrot, Beck et Mac Cleary, Cabot), et trouvé seulement dans les jours qui ont précédé la mort.

Les caractéristiques humorales du myélome plasmocytaire sont retrouvées dans la majorité des cas.

Anatomiquement, les lésions sont celles du myélome et de la leucémie avec infiltration diffuse intéressant le foie, la rate, les ganglions, et souvent aussi d'autres organes, reins, surrénales, corps thyroïde, amygdales, etc... Cependant, dans certains cas, la métaplasie plasmocytaire n'est pas parfaite. C'est ainsi que les corpuscules de Malpighi peuvent persister au niveau de la rate. D'autre part, on peut noter des nodules tumoraux extramédullaires (Patek et Castle).

7° Dans les formes précédentes, l'atteinte osseuse paraît constante. Cependant, dans un certain nombre d'observations anciennes, l'état des os n'est pas expressément mentionné. Mais, dans tous les cas où la radiographie systématique du squelette a été pratiquée, les images habituelles du myélome ou de la décalcification diffuse ont été constamment mises en évidence. Néanmoins, les *altérations osseuses peuvent rester frustes ou localisées*, alors que l'infiltration médullaire est massive et diffuse. Il en était ainsi dans les observations de Piney, d'Osgood et Hunter.

Jusqu'ici on n'a pas publié d'observations de leucose à plasmocytes sans atteinte osseuse démontrée par la radiographie du squelette entier. Cette éventualité existe peut-être. Quoi qu'il en soit, il faut admettre que la constatation de plasmocytes dans le sang en proportion assez importante est symptomatique de leucémie plasmocytaire avec myélomes multiples, et doit faire rechercher ceux-ci par la radiographie systématique.

Ce que nous venons d'exposer au sujet des myélomes et leucémies plasmocytaires nous permettra d'être plus bref à propos des autres variétés. Ce sont exactement les mêmes formes anatomo-cliniques.

II. — *Dans la variété myéloblastique* nous retrouvons, à côté du myélome multiple typique, la myélomatose décalcifiante diffuse, dont une observation est due à Dwykoff. La coexistence de myélome et de leucémie est réalisée dans le cas d'Ellermann. Au contraire, les observations de Debré, Lamy, Soulié et Gabriel, de Lukowski et Gelmann se signalent par une décalcification diffuse sans images tumorales. Enfin, nombreuses sont les observations de leucémie aiguë avec décalcification fruste et localisée qui forment la transition avec la leucémie aiguë myéloblastique banale.

III. — *Dans la variété myélocytaire* se rangent, à côté des myélomes myélocytaires, les cas de leucémie myéloïde avec myélome d'Erna Munk, de Noothoven Van Goor. L'observation de Snapper associe une leucémie myéloïde et un myélome polymorphe. Les cas de Heuck et de Mott, leucémie myéloïde avec décalcification diffuse, sont des myélomatoses décalcifiantes diffuses.

IV. — *Aux myélomes à structure polymorphe* se rattachent les observations de myélomatose décalcifiante de Meek, de Grulee, Apfelbach et Lemaster, où l'hyperplasie myéloïde est globale.

Le cas de Boidin, Bousser et Delzant représente la forme crypto-leucémique de cette variété, tandis que celui de Bouchut, Levrat, Guichard en est la forme leucémique. Dans ces deux derniers cas l'hyperplasie myéloïde est globale, avec cependant prédominance myéloblastique. Dans toutes ces observations, il n'y a qu'une ostéoporose considérable, sans formations tumorales.

V. — *A propos de la variété lymphoïde*, qui est très rare, on peut citer aussi quelques observations d' « hybrides de myélome et de leucémie », tel le cas d'Hallermann, où s'associent tumeurs osseuses et polyadénopathies, avec formule sanguine sensiblement normale, et le cas de Denekamp et Dijkstra.

Mais presque toujours l'atteinte osseuse reste fruste et se réduit à une décalcification discrète et localisée.

VI. — A notre avis, d'autres observations doivent être introduites dans ce cadre de faits intermédiaires entre myélome et leucémie.

L'observation de G. Marchal, L. Mallet et V. Deprez, associant une *leucémie monocytaire chronique et des lésions osseuses comparables à celles d'un myélome multiple*, nous paraît être l'homologue des cas décrits plus haut dans les séries plasmocytaires, myéloblastiques, etc...

Dans le cas de myélomatose décalcifiante aiguë de Levrat, Guichard et Guinet, la prolifération, de type très embryonnaire, était *hémocytoblastique*.

L'observation de myélose diffuse maligne de Mallarmé est plus complexe, puisqu'elle associe prolifération *hémocytoblastique et hémohistioblastique*.

Pour tous ces cas, l'assimilation ne paraît pas contestable si l'on admet avec nous que le myélome n'est pas toujours caractérisé par une prolifération de type plasmocytaire — et que la décalcification plus ou moins diffuse est un caractère « myélomateux » au même titre que les lacunes à l'emporte-pièce.

En terminant, nous rappellerons que les *réticuloses diffuses* s'accompagnent parfois d'altérations osseuses à type de décalcification. Cette décalcification peut être localisée comme dans le cas de Guizetti, à foyers multiples (Schultz, Wembter et Puhl), ou même diffuse, rappelant la myélomatose décalcifiante, dans les observations de Nordenson, Foot et Olcott, Cazal. L'analogie avec les lésions osseuses des leucémies méritait d'être soulignée.

***

Telles sont les principales formes anatomo-cliniques des faits intermédiaires entre myélome et leucémie.

Envisageons maintenant les déductions qu'on peut tirer de cette étude.

1° Tout comme l'expérimentation animale, l'étude anatomo-clinique des cas que nous offre la pathologie humaine vient apporter la preuve de la *parenté étroite du myélome et de la leucémie*. On ne saurait, malgré quelques avis contraires, parler de coexistence de deux affections distinctes. Cette coïncidence serait vraiment trop fréquente, puisque les cas se chiffrent maintenant par plusieurs dizaines. D'autre part, des faits comme les myélomatoses décalcifiantes diffuses associent trop étroitement les caractères des deux affections pour qu'on puisse envisager une simple association.

2° Ces faits paraissent apporter un argument très important à la *théorie de la nature cancéreuse de la leucémie*. La nature tumorale du myélome est à l'heure actuelle à peu près maintenant admise. On le considère comme une néoplasie de système. A notre avis, il existe une véritable échelle de malignité décroissante entre le myélome multiple et la leucémie la plus banale. La leucémie paraît être l'homologue des cancers épithéliaux à malignité atténuée, tels que les tumeurs mixtes de la parotide, certains cancers du corps thyroïde, etc... Quoi qu'il en soit, il faut souligner l'analogie des cas que nous envisageons ici avec la leucosarcomatose de Sternberg, où l'on voit s'associer tumeur maligne ganglionnaire et leucémie lymphoïde aiguë.

3° Il faut mettre aussi en évidence toute *l'importance de la décalcification diffuse*.

Survenant au cours d'une leucémie, elle y apporte une note « myélomateuse ».

Sa pathogénie ne manque pas non plus d'intérêt. L'examen histologique permet deux constatations importantes : d'une part, la décalcification coïncide toujours avec une infiltration médullaire diffuse ; d'autre part, on ne constate aucun processus ostéoclasique, aucun remaniement du tissu osseux, aucun envahissement de l'os par les cellules pathologiques. L'os paraît fondre au contact de la prolifération. L'os compact s'amincit de dedans en dehors, si bien qu'il ne persiste qu'une mince lamelle parcheminée surtout formée par le périoste. De même les trabécules de l'os spongieux s'amincissent et finissent par disparaître. Tout se passe comme si ces lésions très particulières étaient conditionnées par un facteur humoral local, nous dirions presque une sécrétion ostéolytique des cellules pathologiques. C'est la seule explication de la décalcification diffuse qu'on puisse apporter. Magnus-Lévy, Weissenbach et Lièvre ont montré qu'elle n'était pas liée à des troubles humoraux généraux tels que l'hyperprotidémie ou l'acidose due à l'insuffisance rénale. La théorie de Bouchard, Levrat, Guichard, qui incrimine une congestion vasculaire intense comme facteur d'ostéoporose, n'est pas à retenir, car nous ne l'avons pas retrouvée dans le cas que nous avons publié avec L. Boidin et O. Delzant, non plus que Weissenbach et Lièvre, Jeanneney, Servantie et Léger dans les leurs. Quoi qu'il en soit, l'existence de cette décalcification nous paraît constituer un argument important en faveur de la nature cancéreuse de ces hybrides de myélome et de leucémie. Le pouvoir décalcifiant constitue, en effet, un des attributs essentiels du cancer osseux, qu'il soit primitif ou secondaire.

4° Enfin ces faits intermédiaires entre myélome et leucémie posent un important problème d'*histogenèse*. Est-ce la prolifération localisée qui est la première en date, ou bien, au contraire, la leucémie, les tumeurs n'apparaissant que secondairement ? Il semble qu'il faille être éclectique. Dans de nombreuses observations, le myélome multiple paraît être primitif. Ce n'est, en effet, que secondairement que l'on voit le foie, la rate et les ganglions s'hypertrophier, et il n'est pas rare que l'envahissement du sang soit un épisode terminal. On assiste au même phénomène que dans le chlorome (qui est d'ailleurs très voisin du myélome), où la leucémie se développe secondairement. Inversement, la leucémie peut être apparente la première. Des douleurs osseuses attirent l'attention sur le squelette et des radiographies successives montrent le progrès de la décalcification. Il en était ains dans l'observation de Debré, Lamy, Soulié et Gabriel. C'est un phénomène analogue qu'on retrouve parfois au cours de la transformation de la leucémie myéloïde en leucémie aiguë terminale. Il y a longtemps que notre maître, P. Émile-Weil, a signalé les fractures spontanées qui surviennent dans de telles conditions. Doumer et Merlen ont observé récemment dans un cas analogue un aspect moucheté des épiphyses fémorales inférieures et tibiales supérieures et de la rotule, avec présence de multiples petites aires de décalcification simulant d'assez près celles du myélome. Ces observations nous apportent de beaux exemples des remaniements que certaines hémopathies sont susceptibles de subir au cours de leur évolution.

***

On voit donc, par cet exposé, que les limites entre deux affections aussi différentes de prime abord que le myélome multiple et la leucémie sont en train de disparaître. De plus en plus les leucémies tendent à s'intégrer dans le groupe des processus néoplasiques. D'ailleurs, l'association de myélome et leucémie n'est qu'un cas particulier de ce vaste chapitre d'hématologie que constitue la coexistence ou la succession de leucémie et de tumeurs d'origine hématopoiétique. Il comporte encore le chlorome, la leucosarcomatose de Sternberg, les tumeurs cutanées et le myosis fongoïde, toutes les tumeurs susceptibles de se développer au cours d'une leucémie aiguë.

Bibliographie.

On trouvera une partie de la bibliographie dans :

BOIDIN (L.), BOUSSER (J.) et DELZANT (O.), Les altérations osseuses diffuses au cours des myélomes et des myéloses leucémiques et aleucémiques (*Le Sang*, t. XV, n° 1, 1942, p. 1).

Nous ne la reproduirons pas ici. Il convient d'y ajouter les références suivantes :

1° *Pour les myélomatoses et leucémies à plasmazellen.*

ASCHOFF, Ein Fall von Myelom (*Münch. Med. Woch.*, 1906, t. LIII, p. 337).

BECK et MAC CLEARY, *Am. J. of Med. Ass.*, 1919, t. LXXII, p. 480.

BERBLINGER (W.), Multiple Myelome mit verschnieder Ausbreitung (*Frankf. Zeitsch. f. Path.*, 1910-1911, t. VI, p. 112).

CABOT, cité par Patek et Castle.

DAMADE et LÉGER, Les myélomes décalcifiants diffus (*Journal de médecine de Bordeaux*, 30 septembre 1941, n° 20, p. 890-901).

FOA, *Mem. del R. Acad. del Scien. del Torino*, 1902, analysé dans *Fol. Hæm.*, 1904, p. 166.

GHON et ROMAN, Ueber pseudoleukämische und leukämische Plasmazellen-Hyperplasie (*Fol. Hæm.*, 1913, t. XV, p. 72).

GLUZINSKI et REICHEINSTEIN, Myelomen und Leucæmia lymphatica plasmo-cellularis (*Wien. Klin. Woch.*, 1906, t. XIX, p. 336).

HERTZ et MAMROT, *Fol. Hæm.*, 1913, t. XVI, p. 227.
JACKSON, PARKER et BETHEA, Plasmocytomata and their relations to multiple myelomata (*Am. J. of Med. Sciences*, 1931, t. CXLI, p. 169).
JEUNE et REVOL, Myélome plasmocytaire d'évolution aiguë avec présence de plasmocytes dans le sang et envahissement diffus des organes hématopoiétiques. Atteinte rénale importante (*Société médicale des hôpitaux de Lyon*, séance du 25 mai 1943).
LEMAIRE (A.), UHRY, MALLARMÉ (J.) et CANS (Mme), *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris* (séance du 8 décembre 1939, p. 1366).
LEMAIRE (A.) et MALLARMÉ (J.), Myélomes et leucémies à plasmocytes (*Sem. des hôpitaux de Paris*, t. XVIII, janvier 1942, n° 1).
MARCHAL (G.) et MALLET. — Maladie de Kahler à type de myélome en nappes (*Soc. franç. d'hématologie*, séance du 20 mai 1943).
MARESCH, Ueber ein plasmocellulâris lymphogranulom (*Ver. d. Deutsch path. Geselsch.*, 1909, t. XIII, p. 257).
MICHELI, Anémie grave et pseudo-leucémie plasmocellulaire (*Arch. del Sc. med.*, 1903, t. XXVII).
MULLER (G.-L.) et MAC NAUGHTON (E.), Multiple myelome (plasmocytomata) with blood picture of plasmacell leukemia. Report of two cases (*Fol. Hæm.*, 1931-32, t. XLVI, p. 17).
OSGOOD (E.-E.) et HUNTER (W.-C.), Plasmacell leukemia (*Fol. Hæm.*, 1934, t. LII, p. 369).
PATEK (A.-S.) et CASTLE (W.-B.), Plasmacell leukemia (*Am. J. of Med. Sc.*, 1936, t. CXCI, p. 788).
PINEY (A.), *Fol. Hæm.*, 1924, t. XXX, p. 173.
PINEY (A.) et RIACH (J.-S.), Multiple myeloma aleukæmie and leukæmic (*Fol. Hæm.*, 1930-31, t. XLVI, p. 37).
2° *Pour les myélomatoses à myéblolastes et à myélocytes.*
DOUMER (ED.) et MERLEN (J.), Myélomatose diffuse. Présentation de radiographies (*S. de médecine du Nord*, séance du 28 mai 1943).
ELLERMANN, Réf. dans Snapper : Maladies des os.
MUNK (ERNA), Réf. dans Snapper : Maladies des os.
NOOTHOVEN VAN GOOR, *Zeitsch für Klin. Med.*, 1938, t. CXXXIV, p. 393.
3° *Pour les myélomatoses à lymphocytes et diverses.*
CAZAL, Réticulose histiocytaire subaiguë à localisations strictement médullaires. Aspect clinique de myélomatose décalcifiante diffuse (*Société française d'hématologie*, séance du 21 octobre 1943).
DENEKAMP et DIJKSTRA, Un cas d'ostéoporose par leucémie subleucémico-lymphatique (*Nederl. Tijdsch. V. Genecsk.*, t. LXXXV, 25 janvier 1941, n° 4, p. 329).
FOOT (N.-C.) et OLCOTT (C.-T.), Report of a case of non lipoid histiocytosis with autopsy (*Am. J. of Path.*, 1934, t. VIII, p. 81).
GUIZETTI (H.-CL.), Zur Frage der Infektiös bedingten Systemerkrangungen des reticulo-endothelialen Apparates in Kundersalter (*Virch. Arch.*, t. CCLXXXII, 1931, p. 194).
HALLERMANN, cité par Snapper.
LEVRAT (M.), GUICHARD (A.) et GUINET (P.), Sur un nouveau cas de myélose aiguë ostéomalacique (*Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, séance du 20 mai 1941, in *Lyon médical*, 1941, n° 37, p. 767-770).
MARCHAL (G.), MALLET (L.) et DEPREZ, Leucémie monocytaire chronique avec altérations osseuses (*Société française d'hématologie*, séance du 20 mai 1943).
NORDENSON (N.-G.), Reticulo-endotheliosis. Report of a case (*Act. Path. et Micr. Scand.*, 1933, suppl. XVI, p. 255).
MALLARMÉ (J.), Un cas de myélose diffuse maligne hémocytoblastique et hémohistioblastique (*Le Sang*, t. XV, 1942-43, n° 8, p. 481).
SCHULTZ (A.), WERMBTER (F.) et PUHL (H.), Ergentümliche granulomartije Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates) (*Virch. Arch.*, 1924, t. CCLII, p. 519).
4° *Travaux généraux.*
CATINAT (M.), Le myélome multiple (*Thèse de Paris*, 1938).
LEREBOULLET (J.), Myélose décalcifiante et ostéosclérosante, mise au point art. moelle osseuse, in *Encyclopédie médico-chirurgicale.*
ROUSSY (G.) et GUÉRIN (M.), Les enseignements tirés de l'étude expérimentale des leucémies et des tumeurs du système hématopoiétique (*Presse médicale*, n° 33, 11 juillet 1942, p. 445).

ÉRUPTIONS ÉRYTHÉMATO-NODULAIRES ET CONJONCTIVITES DUES AU SULFAMIDOTHIAZOL

PAR

Jacques DECOURT et F. VERLIAC

L'extrême diffusion des produits sulfamidés a fait connaître à tous les cliniciens les accidents cutanés et généraux qui peuvent suivre leur emploi. L'un de ces corps, cependant, le sulfamidothiazol (Thiazomide R. P.), semble provoquer avec une électivité toute spéciale des accidents un peu particuliers avec lesquels tous les médecins ne sont pas familiarisés. Aussi ne nous paraît-il pas inutile d'attirer sur eux l'attention.

Il s'agit, d'une part, d'accidents oculaires à type de conjonctivite, et, d'autre part, d'éruptions érythémato-nodulaires assez voisines de l'érythème noueux pour que la confusion ait pu être commise.

Ces accidents ont été signalés par Haviland et Long en Angleterre (1), puis par Bickel et Guye en Suisse (2). Nous les avons observés personnellement à plusieurs reprises, et uniquement après l'emploi du sulfamidothiazol. Leur coexistence fréquente justifie leur description simultanée.

Ils peuvent succéder à l'administration réitérée du médicament, comme on le voit dans l'observation suivante. On peut parler dans ces cas d'une sorte d'anaphylaxie.

Une malade est atteinte de salpingite. Elle prend en ville, du 15 au 19 juin, 40 comprimés de Thiazomide. Elle n'éprouve, à la suite de cette première cure, aucun malaise. Son état ne paraissant pas amélioré, elle reçoit du 19 au 25 juin 3 injections de Propidon, suivies des réactions fébriles habituelles. La salpingite poursuit cependant son évolution et la malade est admise à l'hôpital le 20 juillet, apyrétique. Elle est traitée à nouveau par le Thiazomide, dont elle prend 15 comprimés en vingt-quatre heures.

Le lendemain apparaît, avec une poussée fébrile à 38°, une éruption érythémato-nodulaire des membres inférieurs, accompagnée de conjonctivite. Les éléments éruptifs occupent la face antérieure des deux jambes. De teinte rouge, de 1 à 2 centimètres de diamètre, arrondis, saillants, ils ont l'aspect de véritables nouures, avec une base infiltrée, indurée, paraissant enchâssée dans le derme et l'hypoderme. Ils sont douloureux à la pression, au pincement, et sont le siège, spontanément, d'un léger prurit. La rougeur s'efface à la pression, à la traction de la peau.

Il existe en même temps une conjonctivite bilatérale, accompagnée de larmoiement et de photophobie.

La médication sulfamidée est suspendue. Le lendemain, 22 juillet, quelques éléments nouveaux apparaissent aux cuisses, moins volumineux et moins infiltrés. La température se maintient à 38°.

(1) JAMES-W. HAVILAND et P.-H. LONG, *Bull. John Hopk. Hosp.*, LXVI, 313, mai 1940.
(2) GEORGES BICKEL et P. GUYE, *Rev. méd. de la Suisse rom.*, XLI, 504, 10 août 1941.

Le 23, les nodosités diminuent de largeur et sont moins saillantes, leur teinte devient rosée. Le 24, elles ont à peu près complètement disparu, en même temps que la conjonctivite s'est fortement atténuée. La température est retombée à 39°.

Des accidents tout à fait analogues s'observent aussi bien à l'occasion d'une cure unique de sulfamidothiazol. Mais leur apparition demande alors un certain délai, qui est en moyenne de huit à douze jours. Ce délai est à peu près celui des accidents sériques ou des accidents dits du neuvième jour que l'on observe communément après mainte chimiothérapie. L'exemple suivant est schématique :

Un homme de trente-deux ans nous est adressé pour une algie cervico-brachiale très intense, suivie d'une paralysie du grand dentelé. Cet homme vient de faire une série de gros furoncles, dont deux sont encore en évolution. Il est soumis au traitement sulfamidé, sous forme de Thiazomide, dont il prend 8 grammes le premier jour, 6 grammes les deux jours suivants et 4 grammes pendant encore six jours. A la fin de cette cure, c'est-à-dire exactement le neuvième jour du traitement, il présente sur les membres inférieurs une éruption érythémato-nodulaire tout à fait comparable à celle de la malade précédente. Des éléments analogues apparaissent à la face postérieure des bras et des avant-bras, au voisinage des coudes. On note en outre des papules à peine infiltrées au dos des mains et sur les parties latérales du cou.

En même temps que l'éruption, on note une poussée fébrile à 37°,9 et une conjonctivite bilatérale très intense avec larmoiement et forte photophobie. L'examen hématologique révèle une légère leucocytose (9 200 globules blancs), avec 75 p. 100 de polynucléaires, dont 9 éosinophiles.

Après une nouvelle poussée plus discrète le deuxième jour, l'éruption cutanée et la conjonctivite ont guéri complètement en quelques jours.

Dans les cas que nous venons de rapporter, le diagnostic étiologique des accidents ne prêtait à aucune difficulté. Il peut en aller différemment dans certaines circonstances, comme le montrent les observations suivantes.

L'un de nous est appelé auprès d'une femme de cinquante-quatre ans, à l'occasion d'une éruption qui est qualifiée d'érythème noueux. Mais le médecin de famille hésite à porter ce diagnostic parce que le passé de cette malade paraît déjà entaché de tuberculose, et qu'il ne peut pas s'agir, selon toute vraisemblance, d'une primo-infection bacillaire.

Cette femme a présenté en effet, à plusieurs reprises, des accidents pulmonaires traînants, accompagnés plusieurs fois d'hémoptysies. Il n'a jamais été constaté de bacilles de Koch dans l'expectoration, mais les radiographies pulmonaires ont montré des images de tuberculose fibreuse des sommets. L'interrogatoire apprend en outre que la malade a présenté pendant plusieurs années des lésions cutanées qui ont été considérées, par un dermatologiste parisien, comme de nature tuberculeuse. Il ne persiste d'ailleurs aucune trace de ces lésions.

Quelques semaines avant notre visite était apparu insidieusement un état fébrile, accompagné de signes de bronchite et d'expectoration purulente, pour lequel la malade avait pris pendant quelques jours du Thiazomide. Une rémission était apparue, mais suivie bientôt d'une nouvelle poussée thermique. Dix jours après la cessation du premier traitement sulfamidé, le Thiazomide avait été de nouveau prescrit pendant deux jours, à la dose de 4 grammes par jour. Cette nouvelle cure dut être interrompue, car elle avait entraîné un malaise général, des nausées et, dès le deuxième jour, une éruption érythémato-nodulaire à la face antérieure des jambes, à la face postérieure des bras et des avant-bras, avec quelques papules disséminées sur les mains et à la face. On a vu plus haut que les lésions cutanées des membres, en raison de leur infiltration douloureuse, avaient fait parler d'érythème noueux. Nous n'eûmes pas de peine à les rapporter au traitement par le Thiazomide, et d'autant plus aisément qu'elles avaient coexisté avec une conjonctivite bilatérale.

Une dernière observation nous paraît encore digne d'être rapportée, en raison des circonstances très particulières où l'éruption érythémato-nodulaire y a été rencontrée. On doit noter en outre que l'éruption s'y est montrée plus précoce, apparaissant dès le troisième jour du traitement sulfamidé.

Une jeune fille de vingt-six ans entre dans notre service le 16 septembre 1942 pour une fièvre inexpliquée oscillant entre 37°,8 et 38°,5, et durant depuis plusieurs semaines, accompagnée de sueurs abondantes. L'examen clinique est par ailleurs négatif. Il n'y a ni signes cardiaques, ni adénopathies, ni splénomégalie. La radiographie pulmonaire est normale et la cuti-réaction à la tuberculine est négative. Les hémocultures restent stériles. La cuti-réaction et l'intradermo-réaction à la mélitine sont également négatives. L'examen hématologique révèle une légère anémie (3 400 000 globules rouges), un chiffre normal de leucocytes (7 600), dont 68 p. 100 de polynucléaires et 1,5 éosinophile.

On décide l'essai d'un traitement sulfamidé. La malade prend 8 grammes de Thiazomide le 25 et le 26 septembre, 7 grammes le 27 et 6 grammes le 28. Dès le troisième jour du traitement apparaît une éruption localisée autour des genoux, le long de la face antérieure des tibias et à la face postérieure des coudes. Quelques éléments sont constitués par des papules de petite taille. D'autres, plus volumineux, de 1 à 2 centimètres de diamètre, sont nettement saillants et infiltrés en profondeur, sensibles à la pression, rappelant l'érythème noueux. Il existe en même temps des arthralgies et une légère tuméfaction des genoux. L'hypothèse d'une primo-infection tuberculeuse, soulevée dès l'entrée, retient à nouveau notre attention. Mais une nouvelle cuti-réaction à la tuberculine se montre encore négative. On incrimine alors le Thiazomide, qui est supprimé. L'éruption s'efface en quelques jours. La température n'a d'ailleurs pas fléchi sous l'influence du traitement sulfamidé. Quelques jours après la cessation de celui-ci, elle s'atténue notablement, mais un nouveau cycle fébrile apparaît à partir du 14 octobre, élevant la température autour de 39°. Le 16 octobre, on prescrit à nouveau 6 grammes de Thiazomide. Le 17 apparaît une nouvelle éruption, tout à fait comparable à la première. Le 18, les éléments cutanés sont assez larges, d'un rouge violacé, infiltrés et douloureux à la pression. Ils occupent la face antérieure de la crête tibiale gauche, le genou droit, la face postérieure des avant-bras au voisinage des coudes. Les articulations elles-mêmes sont un peu tuméfiées et chaudes, douloureuses à la mobilisation. Il n'y a pas d'adénopathies. L'éruption disparaît complètement en quatre jours. Le 20 octobre l'examen hématologique fournit : 4 000 000 de globules rouges, 10 200 leucocytes, 73 p. 100 de polynucléaires, dont 1 éosinophile.

Le 24 novembre, la cuti-réaction à la tuberculine, qui s'était jusque-là montrée toujours négative, devint franchement positive, et une nouvelle radiographie thoracique révéla une ombre juxta-cardiaque droite paraissant répondre à une adénopathie médiastinale. L'hypothèse d'une primo-infection tuberculeuse fut à nouveau fortement discutée dans notre entourage. Il nous paraissait pourtant surprenant que la cuti-réaction ait pu présenter un tel retard sur l'évolution d'un érythème noueux, et, d'autre part, la récidive de l'éruption érythémato-nodulaire après la reprise du Thiazomide, la fugacité de cette éruption et ses caractères même nous engageaient vivement à l'attribuer non pas à la maladie, mais à la médication.

Les difficultés furent levées par la suite. Il s'agissait en

réalité d'une maladie de Hodgkin. En décembre apparurent des adénopathies d'abord dans le creux sus-claviculaire gauche, puis dans le droit, enfin dans l'aisselle gauche, en même temps qu'une légère éosinophilie sanguine (8 p. 100). Une biopsie ganglionnaire révéla des lésions typiques de lymphogranulomatose, avec présence de cellules de Sternberg.

Plus encore que les précédentes observations, ce cas montre que de réelles difficultés de diagnostic peuvent surgir, dans certaines circonstances, en présence d'éruptions érythémato-nodulaires dues au sulfamidothiazol.

On doit remarquer pourtant que l'éruption diffère un peu de celle d'un érythème noueux tuberculeux. A côté des lésions véritablement nodulaires, nous avons constamment rencontré des éléments maculeux ou papuleux qui manquent habituellement dans l'érythème noueux véritable. D'autre part, les nouures elles-mêmes se montrent fugaces, disparaissant en trois ou quatre jours, sans présenter les changements de teinte, le virage au violet pâle, puis au jaune, qui est de règle dans l'érythème noueux. La conjonctivite, quand elle existe, est purement congestive, sans lésions nodulaires infiltrées. Le diagnostic peut encore s'appuyer sur la coexistence d'une éosinophilie sanguine, qui est de règle dans les éruptions dues aux sulfamides. On a vu pourtant que ce signe faisait défaut dans notre dernière observation. L'éosinophilie qui apparut plus tard était certainement due à la maladie de Hodgkin, et non à l'intolérance médicamenteuse.

En fait, il faut des circonstances exceptionnelles pour que l'hésitation puisse être permise. Apprenant que le malade a pris du sulfamidothiazol, il est facile de rapporter l'éruption à sa cause. Encore faut-il que le médecin connaisse cette forme érythémato-nodulaire très spéciale. C'est pour en répandre la notion qu'après les auteurs anglais et suisses il nous a semblé utile de rapporter quelques observations personnelles.

AMÉNORRHÉES SYPHILITIQUES

PAR

Lucien PÉRIN, J. LECLERCQ et E. LAFONTAINE.

L'aménorrhée syphilitique est connue depuis longtemps. A. Fournier dans ses leçons en signalait déjà l'existence ; pour lui, l'aménorrhée serait l'apanage des formes graves de la syphilis et ne s'observerait que rarement dans les formes communes ; toutefois, même dans ces dernières, on pourrait voir survenir des troubles menstruels atténués sous forme de retards, d'irrégularités, d'appauvrissement ou de suppression passagère des règles (1). M. Milian a insisté sur la fréquence de l'aménorrhée dans la syphilis secondaire et sur l'action favorable exercée en pareil cas par le traitement (2). L'aménorrhée n'a pas été signalée seulement au cours de la syphilis acquise, mais encore dans la syphilis héréditaire. Rappelons les observations de A. Fournier, Lancereaux, Hutinel, Leloir et Perrin, Gaucher et Salin, E. Fournier, Wageman, Franceschini et Naidi, etc., où l'on voit l'absence de règles coïncider chez des hérédo-syphilitiques avec des troubles endocriniens à distance. L'un de nous a rapporté les observations de deux femmes atteintes d'hérédo-syphilis et chez lesquelles l'aménorrhée se présentait comme un symptôme isolé, ne s'accompagnant d'aucune manifestation générale (3). Les thèses de Wagon en 1912 (4), R. Barthélemy en 1919 (5), Mlle Lefèvre en 1934 (6) ont apporté une importante contribution à la question.

En dépit des travaux dont elle a été l'objet et de son intérêt pratique, l'aménorrhée syphilitique ne semble pas avoir retenu comme il convient l'attention des médecins et demeure trop souvent encore ignorée ou méconnue. Les traités classiques n'en font que des mentions sommaires et parfois même la passent totalement sous silence. Dans un congrès récent consacré aux aménorrhées dites « de guerre », il est frappant de constater que la plupart des auteurs qui ont pris part aux communications passent en revue toutes les causes possibles d'aménorrhée, sans mentionner le nom de la syphilis ; seul M. Paucot (de Lille) signale que, sur 61 femmes hospitalisées pour syphilis primo-secondaire, il a constaté 32 cas d'aménorrhée survenue dans un délai de un à trois mois, soit un pourcentage impressionnant de 52 p. 100, mais il ajoute que la cause principale de ces aménorrhées doit être rapportée à la claustration, la syphilis n'y jouant qu'un rôle accessoire (7).

Il est possible que la claustration ou d'autres circonstances de guerre, telles que l'insuffisance alimentaire, le froid, les facteurs moraux, etc., jouent un rôle plus ou moins direct dans la production de l'aménorrhée, mais cette considération ne saurait faire oublier ou sous-estimer le rôle de la syphilis elle-même. Nous nous sommes efforcés depuis un certain nombre d'années déjà de préciser ce rôle en recherchant d'une part le pourcentage des cas d'aménorrhée observés chez les syphilitiques, hospitalisées ou non, d'autre part le pourcentage des cas de syphilis dépistés chez les femmes atteintes d'aménorrhée en apparence essentielle. Nos statistiques portent non seulement sur la période de guerre, mais encore sur les deux années antérieures à la guerre. Sans atteindre des pourcentages aussi élevés que ceux de la statistique précédente, elles montrent que la syphilis est capable de déterminer à elle seule l'aménorrhée, sans qu'il soit nécessaire de lui prêter le concours d'autres facteurs.

I. — Recherche de l'aménorrhée chez les syphilitiques.

a. *Femmes hospitalisées.*

Chez 565 femmes atteintes de syphilis aux différentes périodes et hospitalisées dans notre service de Saint-Lazare au cours des années 1937 à 1943, nous avons observé l'aménorrhée dans les proportions suivantes :

(1) A. FOURNIER, *Leçons cliniques sur la syphilis* (A. Delahaye et E. Lecrosnier, édit., 1881, p. 720).

(2) MILIAN, *Revue française de dermatologie et de vénéréologie*, février 1928.

(3) L. PÉRIN, *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 19 avril 1928.

(4) WAGON, De l'aménorrhée dans la syphilis secondaire (*Thèse Paris*, 1912).

(5) R. BARTHÉLEMY, L'hérédo-syphilis des glandes endocrines (*Thèse Paris*, 1919).

(6) Mlle M. LEFÈVRE, Contribution à l'étude des troubles menstruels d'origine syphilitique (*Thèse Paris*, 1934).

(7) Journées gynécologiques de Paris, 23-26 juin 1943.

	Nombre de femmes examinées.	Cas d'aménorrhée constatés.	Pourcentage des cas d'aménorrhée.
Syphilis primo-secondaire	320	38	p. 100 12
Syphilis secondaire tardive	74	12	16
Syphilis tertiaire ou syphilis sérologique sans signes cliniques.	150	30	20
Syphilis nerveuse. Tabes	8	2	25
P. G.	4	1	25
Hérédo-syphilis.	9	3	33

b. *Femmes non hospitalisées.*

Chez 514 femmes atteintes de syphilis aux différentes périodes et traitées d'une manière ambulatoire pendant ces mêmes années, les pourcentages d'aménorrhée ont été les suivants :

	Nombre de femmes examinées.	Cas d'aménorrhée constatés.	Pourcentage des cas d'aménorrhée.
Syphilis primo-secondaire	240	24	p. 100 10
Syphilis secondaire tardive	56	8	14
Syphilis tertiaire ou syphilis sérologique sans signes cliniques.	176	32	18
Syphilis nerveuse. Tabes	6	1	17
P. G	4	1	25
Hérédo-syphilis	32	8	25

Les chiffres ci-dessus ne concernent que des cas d'aménorrhée complète et durable, constatés chez des femmes qui étaient bien réglées avant leur syphilis (exception faite naturellement des cas d'hérédo-syphilis), et ne s'expliquant par aucune autre cause.

Nous en avons écarté systématiquement :

1° Les troubles menstruels atténués se manifestant sous forme de retards de règles, d'hypoménorrhée, de dysménorrhée, etc. ;

2° Les femmes ayant déjà présenté avant leur syphilis des retards ou des absences de règles ;

3° Les lésions locales ou générales pouvant expliquer l'aménorrhée, y compris les cas de grossesse présumée.

Les pourcentages obtenus représentent de ce fait des chiffres minima vraisemblablement inférieurs aux chiffres réels.

Comme on le voit, ils se sont montrés à peu près identiques chez les femmes hospitalisées et chez les femmes non hospitalisées, avec toutefois une légère différence en faveur des premières. Dans l'ensemble, nous avons noté peu de différence entre les chiffres d'avant guerre et ceux qui ont été relevés depuis 1940. Il y a lieu de noter que les pourcentages relatifs aux syphilis récentes n'ont pas été influencés par la confluence des éruptions, les chiffres d'aménorrhée ayant été à peu près les mêmes dans les syphilis florides ou non.

II. — Recherche de la syphilis chez les femmes atteintes d'aménorrhée.

a. Chez 9 femmes atteintes d'*aménorrhée totale* et qui n'avaient jamais présenté la moindre ébauche de règles, nous avons relevé l'existence de la *syphilis héréditaire* dans 3 cas, soit dans une proportion de 33 p. 100. Ces cas se décomposent comme suit :

Ostéo-périostite, stigmates dentaires, Bordet-Wassermann positif .... 1 cas.
Atrophie congénitale d'un membre, Bordet-Wassermann positif .... 1 —
Syphilis manifeste chez les parents .... 1 —

b. Chez 15 femmes atteintes d'aménorrhée durable, mais antérieurement réglées, nous avons relevé l'existence d'une *syphilis acquise* ou *héréditaire* dans 3 cas, soit dans une proportion de 20 p. 100.

Ces cas se décomposent comme suit :

Syphilis acquise (antécédents connus, Bordet-Wassermann positif) .... 2 cas.
Syphilis héréditaire (stigmates dentaires, Bordet-Wassermann positif) .... 1 —

Nous n'avons envisagé dans ces chiffres que les cas d'aménorrhée ne s'expliquant par aucune cause connue, et ceux où l'existence de la syphilis était manifestement démontrée.

Nous en avons écarté les cas où l'examen clinique révélait des causes générales ou locales susceptibles d'expliquer l'aménorrhée, et ceux où l'existence de la syphilis était simplement douteuse.

Il en résulte que les pourcentages indiqués peuvent être considérés ici encore comme des minima, vraisemblablement inférieurs à la réalité. Cette assertion est d'autant plus plausible qu'il existe des syphilis muettes, ne se traduisant par aucun signe clinique ou sérologique apparent, et que l'absence de manifestations décelables ne constitue pas en principe un argument contre leur existence.

Les pourcentages relatifs aux syphilis anciennes se rapprochent de ceux qui ont été obtenus par l'un de nous dans une enquête similaire concernant les relations de la syphilis et de la *stérilité* (25 cas de stérilité sur 78 ménages syphilitiques, soit un pourcentage de 32 p. 100 — 6 cas de syphilis sur 20 ménages stériles, soit un pourcentage de 30 p. 100) (1). Aménorrhée et stérilité représentent vraisemblablement les effets différents d'une même cause, liée à l'atteinte directe des ovaires par le tréponème. Tout se passe comme si l'atteinte ovarienne se limitait dans certains cas à la suppression de la sécrétion externe de la glande et se généralisait dans d'autres, à sa fonction endocrinienne, voire à celle des glandes endocrines à distance (R. Barthélemy). Ainsi selon les cas l'aménorrhée peut se présenter comme un phénomène isolé ou s'accompagner de manifestations générales telles que l'infantilisme, le syndrome adiposo-génital, l'arriération mentale, l'agénésie pilaire, l'atrophie mammaire, etc., ainsi que cela a été signalé dans l'hérédo-syphilis.

Des faits du même ordre ont été constatés chez l'homme par M. Clément Simon, à propos de deux sujets hérédo-syphilitiques atteints d'azoospermie et ne présentant par ailleurs aucune modification des caractères sexuels secondaires (2). Ces faits confirment l'électi-

(1) L. Périn, La syphilis, cause de stérilité (*Revue française de dermatologie et de vénéréologie*, 1927).

(2) Clément Simon, Note sur un cas d'azoospermie avec intégrité des caractères sexuels secondaires chez un sujet atteint de troubles oculaires d'origine probablement hérédo-syphilitique (*Bull. Soc. fr. de derm. et syph.*, 17 mai 1921). Un second cas d'azoospermie sans lésion testiculaire appréciable et avec conservation des caractères sexuels secondaires chez un homme probablement syphilitique héréditaire (*Bul. Soc. fr. de derm. et syph.*, 13 mars 1924).

vité bien connue du tréponème pour les glandes génitales et la dissociation fonctionnelle qui peut exister dans les deux sexes entre leurs sécrétions exo- et endocriniennes.

Le *diagnostic* de l'aménorrhée syphilitique est facile pour peu que l'on ait sa notion présente à l'esprit. Mais il est fréquent que l'on en méconnaisse l'origine ou que l'on ne songe pas à en rechercher l'existence.

Dans les cas où l'aménorrhée survient au cours d'une syphilis connue, il importe d'en dépister l'existence par un interrogatoire systématique et de la rapporter à sa cause. Beaucoup de malades, surtout quand elles étaient antérieurement mal réglées, n'y attachent pas d'importance ; d'autres l'attribuent à une grossesse. Il appartient au médecin d'attirer leur attention sur les relations possibles de leur infection avec l'aménorrhée et d'éliminer les autres causes locales ou générales pouvant expliquer cette dernière ; parmi les causes locales, les ovaires kystiques, les infections génitales chroniques ; parmi les causes générales, la tuberculose, la maladie de Basedow, le myxœdème, le syndrome de Cushing, etc. Les signes de grossesse devront être recherchés avec un soin particulier, l'état gravidique constituant en fait la principale cause d'erreur.

Dans les cas où l'aménorrhée se présente comme un symptôme isolé et où la notion de la syphilis n'est pas connue, il importe de rechercher l'existence de cette dernière et de lui donner la place qu'elle mérite parmi les causes classiques invoquées en pareil cas. Cette pratique mettra parfois sur la voie de syphilis demeurées ignorées, et son importance s'accroît du fait qu'elle peut aboutir à des résultats thérapeutiques inespérés dans des cas où tous les traitements essayés avaient jusque-là échoué.

Le *traitement* donne des résultats variables selon les cas. Dans les aménorrhées de la période primo-secondaire, le traitement antisyphilitique suffit généralement à lui seul pour amener la réapparition des règles, sans qu'il soit nécessaire de recourir à d'autres méthodes.

Dans les aménorrhées de la syphilis ancienne et de l'hérédo-syphilis, les résultats sont moins constants. Il est des cas où le traitement est suivi d'une action rapide non seulement sur l'aménorrhée, mais encore sur les manifestations générales qui l'accompagnent ; cette action est d'autant plus remarquable qu'elle contraste avec l'inefficacité habituelle des autres traitements. Il arrive que l'action du traitement soit plus lente et n'aboutisse au retour des règles qu'après une période de plusieurs mois, voire d'une ou de deux années. Il arrive enfin qu'il échoue complètement dans des cas où l'existence de la syphilis ne peut par ailleurs être mise en doute.

Il va de soi que le traitement doit être mené dans tous les cas avec l'intensité et la persévérance nécessaires, faute de quoi l'on risque de n'aboutir qu'à des échecs. Les médications opothérapiques (extraits ovariens, folliculine, progestérone, lutéine, etc.) peuvent être employées concurremment au traitement antisyphilitique, mais elles ne constituent que des adjuvants et leur action est également inconstante.

Conclusions. — On peut dégager de ce qui précède les conclusions suivantes :

1° La syphilis est capable de déterminer l'aménorrhée sans avoir besoin du concours d'autres facteurs, tels que la claustration ou les circonstances de guerre.

2° Les aménorrhées syphilitiques peuvent s'observer dès la période primo-secondaire de la syphilis quelles que soient la forme ou l'intensité de l'éruption ; leur fréquence s'accroît à mesure que l'on s'éloigne du début de l'infection pour atteindre son maximum dans les syphilis nerveuses et l'hérédo-syphilis.

3° Suivant les cas, l'aménorrhée peut se présenter comme un symptôme isolé ou s'associer à des manifestations endocriniennes à distance. Elle peut constituer la seule manifestation apparente de la syphilis et, dans certains cas, permet même de la déceler.

4° Une aménorrhée survenant au cours d'une syphilis notoirement connue et ne s'expliquant par aucune autre cause doit toujours évoquer l'idée d'une étiologie syphilitique possible.

5° Une aménorrhée en apparence essentielle et ne s'expliquant par aucune cause connue commande la recherche systématique de la syphilis. La négativité de la séro-réaction ne suffit pas en pareil cas pour écarter l'idée de syphilis, mais doit être complétée par un examen approfondi des différents organes et des antécédents personnels et familiaux de la malade.

6° L'aménorrhée syphilitique est justiciable du traitement antisyphilitique au même titre que les autres manifestations de la syphilis. Dans les cas récents, le traitement suffit le plus souvent à lui seul pour la faire disparaître. Dans les cas anciens, son action est moins constante et il peut aboutir à des échecs, sans que son inefficacité constitue un argument contre la nature syphilitique des lésions.

ACTUALITES MÉDICALES

Cholédocoduodénostomie pour lithiase cholédocienne, facteur de bénignité opératoire.

L'enthousiasme de certains chirurgiens étrangers pour les anastomoses cholédociennes au cours de la lithiase semble parfois justifié.

P. Mallet-Guy a démontré la différence considérable qui sépare les interventions faites sur cholédoque libre de celles réalisées sur cholédoque oblitéré. Il apporte un exemple de plus des avantages immédiats de l'opération de Sasse (*Lyon chirurgical*, 1941-1942, t. XXXVII, p. 239). Il s'agit d'une malade de soixante-deux ans, cardiaque, asthénique et très amaigrie, présentant depuis douze ans des crises de coliques vésiculaires avec cholécystite et depuis plusieurs mois des crises cholédociennes répétées avec frissons et subictère On trouve une vésicule rétractée sur un amas de calculs et un calcul du cholédoque gros comme une cerise. Cholédocoduodénostomie et cholécystectomie. Les suites opératoires sont idéales. Le petit drain du lit vésiculaire est enlevé le lendemain de l'opération. Ce soir-là, 38°,1, température maxima. Gaz dans les quarante-huit heures. Lever le troisième jour. La malade sort le treizième jour, déjà transformée : excellent appétit , selles normales, teint éclairci et bien-être général. Quinze jours plus tard, l'arythmie et les troubles cardiaques ont considérablement diminué, et la malade peut faire sans essoufflement une marche de 4 kilomètres.

Un autre malade de soixante-seize ans a également retiré un bénéfice considérable de cette intervention, dont on connaît les avantages : lever précoce, absence de suppuration et de désunion locale, aucune déperdition biliaire, etc.

Si l'extraction des calculs a été complète et la perméabilité du cholédoque inférieur vérifiée, la cholédocoduodénostomie se justifie, au moins dans les cas immédiatement graves et dans lesquels le danger des complications à longue échéance ne pèse guère dans la balance. A l'opposé, il est certain que la présence d'un calcul enclavé dans l'ampoule de Vater ne justifie nullement l'opération de Sasse et que le calcul doit être enlevé, en un ou deux temps, si besoin est.

Ét. Bernard.

Le Gérant: Dr André Roux-Dessarps.

Imp. Crété, Corbeil (S.-et-O.). — 2-44. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1944 855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1681.

L'AUGMENTATION PARADOXALE DU POIDS DES JEUNES FEMMES EN TEMPS DE RESTRICTION

PAR

Pierre MAURIAC

Parmi les quelques avantages que valent les restrictions, il faut compter l'amaigrissement des obèses.

Beaucoup qui n'avaient rien obtenu du traitement le mieux étudié par le médecin le plus compétent ont fondu en quelques mois comme neige au soleil : ils nous ont donné la preuve que leur solide appétit et les habitudes de bonne chère étaient à l'origine de beaucoup d'obésités dites constitutionnelles et accessoirement endocriniennes. En fait, les restrictions ont imposé le régime alimentaire qui eût raison de la constitution et de la dysfonction glandulaire. Il fallait cette vaste expérience pour donner raison à Marcel Labbé, qui, mettant en relief les habitudes de l'obèse, écrivait : « Il exerce sa persuasion d'abord sur ceux qui l'entourent. Il leur donne l'exemple, les force à manger. »

Bref, les obèses, s'ils n'ont pas été les clients assidus du marché noir, et exception faite de cas bien définis (syndrome adiposo-génital, maladie de Cushing, etc...), ont maigri depuis 1940.

Or nous recevons assez souvent à notre consultation des jeunes femmes ou des jeunes filles qui, malgré le régime actuel, se plaignent d'engraisser. Engraissement ou augmentation de poids ? L'un ne se confond pas forcément avec l'autre. Mais ce qu'il y a de certain, c'est que la bascule vient confirmer les craintes que leur donnent leurs robes ou leur corsage devenus trop étroits ; car le plus souvent c'est le seul point de vue esthétique qui les occupe.

On pourrait objecter que ces jeunes personnes sont justement de celles qui ne connaissent pas les restrictions. Mais il existe des conditions expérimentales indiscutables qui nous montrent, par exemple, tous les membres d'une famille maigrissant, sauf un enfant qui, pourtant soumis au même régime, se met à augmenter de poids.

C'est ce que nous désignons sous le terme d'augmentation paradoxale du poids des jeunes femmes en temps de restriction. Les hommes y paraissent moins prédisposés; peut-être, moins soucieux de leur ligne, négligent-ils de se peser.

Avons-nous affaire à une adiposité vraie ?

On pourrait soutenir que l'alimentation présente, trop riche en hydrates de carbone, favorise l'engraissement. Mais pourquoi le même régime qui fait maigrir les uns engraisserait-il les autres ?

Si la jeune femme présente une anomalie menstruelle (aménorrhée, dysménorrhée), on est tenté d'y voir la raison du trouble métabolique. Mais plusieurs des jeunes filles que nous avons vues et qui se plaignaient de perdre leur ligne étaient parfaitement réglées. Ce qui ne veut pas dire qu'il n'existe pas chez elles une dysendocrinie qui n'est peut-être pas strictement génitale.

La surcharge confirmée par la bascule n'est-elle pas due seulement à une accumulation d'eau dans les tissus ?

Il est de fait que, chez beaucoup de sujets, le métabolisme de l'eau est aujourd'hui profondément troublé ; des jours et des nuits de polyurie alternent avec des jours d'oligurie relative, et les périodes de rétention sont marquées souvent par une augmentation de poids.

Avec Broustet, Baron, Léger et Faure, nous avons décrit (1) le syndrome amaigrissement-polyurie, que nous attribuons à un dysfonctionnement des formations diencéphaliques, nerveuses et glandulaires. La chloropexie tissulaire est réglée en grande partie par l'hypophyse, et on est en droit de se demander si, sous l'influence du déséquilibre alimentaire, cette fonction neuro-endocrinienne n'est pas déréglée, les écluses tissulaires étant exagérément ouvertes (polyurie) ou exagérément fermées (œdèmes, olygurie). C'est l'hypothèse adoptée par Gounelle, Marche et Bachet (2) pour expliquer les œdèmes de carence.

L'augmentation paradoxale du poids qui nous occupe ne serait que la forme mineure de l'obésité décrite dernièrement par R. Kourilsky et H. Hinglais (3), dont la particularité est de ne se montrer que chez les femmes et de s'accompagner de troubles du métabolisme de l'eau et de l'élimination du sel. Ces auteurs ont décrit des cas extrêmes, mais ils admettent que nombreux sont les cas légers qui n'attirent pas souvent l'attention du sujet ; il y manque, il est vrai, la preuve biologique, l'étude méthodique des ingesta et des excreta en équilibre de régime, et les épreuves d'élimination provoquée d'eau et de sel. La bénignité du syndrome chez les jeunes femmes qui font l'objet de ce travail rend difficiles de telles recherches. Mais l'hypothèse hypophyso-diencéphalique nous paraît devoir être sérieusement retenue pour expliquer l'augmentation paradoxale du poids en temps de restriction.

L'opothérapie hypophysaire ne s'est pas montrée plus efficace que l'opothérapie ovarienne dans les cas que nous avons observés.

Un régime mieux équilibré, contenant moins d'hydrates de carbone, moins d'eau, plus de protides et de lipides, nous paraît être le seul moyen logique de combattre cette bouffissure des jeunes femmes.

Malheureusement, cette prescription fait aujourd'hui l'effet d'une galéjade.

L'AGENT DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

PAR

H. JAUSION

Dès Chassaignac, et l'année 1859, on recherchait, obscurément d'abord avec Velpeau, Nélaton et Hardy, puis, plus pertinemment, depuis Trousseau et les médecins marins et coloniaux, la nature autonome d'une affection d'apparence vénérienne que Scheube aurait, le premier, dénommée *bubon climatique*, parce qu'elle était commune sous les tropiques.

Historique. — L'éclatant mémoire de Durand, Nicolas et Favre, en 1913, et la belle thèse de Gaté qui en procéda consacrèrent la notion d'une *lymphogranulomatose subaiguë à foyers purulents intraganglionnaires, d'origine génitale probable*. La lumineuse découverte de Nicolas et Favre, survenant après la phase initiale d'obscurantisme, évoque quelque peu les calculs de Leverrier supputant la réalité de Neptune. Tout comme il a fallu la lunette du Dr Galle pour démontrer l'objectivité de la

(1) Le syndrome amaigrissement-polyurie des déséquilibres alimentaires (*Paris médical*, 30 septembre 1942, n° 39, p. 297).

(2) L'obésité avec rétention d'eau et de sel d'origine hypothalamo-hypophysaire (*Presse médicale*, 18 septembre 1943, n° 35, p. 510).

(3) *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 10 juillet 1943.

planète, il urgeait d'une expérimentation systématique, pour dégager pleinement la spécificité de la quatrième maladie vénérienne, dite *ulcère vénérien adénogène* par Bory, ou bien encore *poradénolymphite suppurée bénigne*, à la suggestion de Fiessinger, que firent leur Ravaut, Scheikevitch, Boulin et Rabeau.

Et c'est en 1925 Frei qui apporte la « preuve immunologique princeps » avec son *injection intradermique de pus ganglionnaire chauffé*, de même qu'à la faveur de ce test il identifie les formes génito-rectales de la maladie que d'autres définiront après lui.

Puis Ravaut, Boulin et Rabeau *présument l'existence d'un virus invisible spécifique*, qu'ils inoculent au cobaye pour n'en obtenir qu'une réaction ganglionnaire fugace. Au même titre que Favre, Gay Prieto, Bellard, et beaucoup d'autres, ils tâtent la réceptivité du singe, mais par la seule voie sous-cutanée, très peu probante.

A Copenhague, en août 1930, au VII[e] Congrès international de dermatologie et de syphiligraphie, Swen Hellerström et Erik Wassèn *annoncent qu'ils ont réussi la transmission aux singes*, Macacus rhesus et cynomolgus, *en leur inoculant directement dans le cerveau* une émulsion de ganglions lymphogranulomateux de l'homme. Raisonnant par analogie, ils se sont inspirés des travaux de Levaditi et Nicolau *sur les ectodermoses neurotropes* et l'affinité des virus herpétique et vaccinal pour le névraxe. Cet essai inaugural est confirmé à l'Institut Pasteur de Paris par les expériences de C. Levaditi, Ravaut, Lépine, et M[lle] Schœn, dont les conclusions sont concordantes. Et, parallèlement, à Stockholm et à Paris, l'on entreprend l'étude du virus, de sa filtration, de son ultra-filtration, de sa sensibilité aux agents physiques et chimiques, de la réceptivité des divers animaux à son endroit, de la mesure de son agressivité pour l'homme, etc... W. Koch, Kurth Meyer, Rosenfeld, Löhe, en Allemagne ; Findlay, en Angleterre ; Grace et Suskind, von Haam et Lichtenstein, en Amérique ; Camincpetros et Phylactos, en Grèce, participent largement à cet effort d'ensemble.

En 1935, nouvelles lumières, avec les *recherches japonaises* de Miyagawa, Mitamura, Yaoi, Nakayima, Okanishi, Watanabe et Sato, et la mise en évidence, sur frottis de tissus infectieux, de petits *granulo-corpuscules* parfaitement définis, pour la plupart inclus dans les histiocytes, mais parfois extra-cellulaires, et alors disposés en diplocoques et en chaînettes. *C'est le germe visible et spécifique de la maladie de Nicolas-Favre.* Bien que confirmatifs, les contrôles de Nauck et Malamos, de Herzberg et Koblmüller, de Hoffmann et de Mauro, entre autres, laissent subsister quelques discordances, notamment sur la plus ou moins grande abondance, et aussi la constance de taille, de ces corpuscules.

Mais, par ses études sur leur développement, tant dans le névraxe des souris blanches que dans le tissu néoplasique des mêmes animaux, greffés de sarcome d'Ehrlich, et aussi chez le cobaye, passagèrement infecté, M[lle] Schœn, collaboratrice de Levaditi, confirme l'existence des granulo-corpuscules et, de plus, leur révèle des altérations involutives, dans les jours postérieurs à l'inoculation. Elle a raison des divergences en montrant la disparition progressive du tissu atteint, qui demeurerait néanmoins infectieux. La *symbiose du germe de la maladie de Nicolas-Favre et du tissu carcinomateux de la souris* est ainsi réalisable, tant *in vitro* qu'*in vivo*, et, dans ce dernier cas, aussi bien par l'injection intratumorale que par la propagation virulente jusqu'au néoplasme, à partir du névraxe initialement contaminé. Le développement est manifestement moindre dans le cancer du goudron, épithélioma indifférencié. Par contre, dans l'épithélioma typique d'Ehrlich, et toujours chez la souris blanche, le virus se conserve sans proliférer (1938-1941).

Rappelons à cet égard que les premiers essais d'implantation du germe lymphogranulomateux sur tissus cultivés en divers milieux paraissaient avoir échoué entre les mains de Jean-C. Levaditi, au lieu que Villequez et son élève Paul Van Quaethem affirmaient les avoir menés à bien, en prenant pour critérium l'activité de leur antigène « histo-microbien » (1937).

Nous aurons transmis les derniers échos de l'expérimentation en ajoutant qu'au cours de ces deux dernières années C. Levaditi vient d'étudier, seul ou en collaboration avec C. Noury, les *associations possibles entre ultravirus* lymphogranulomateux et virus de la rage, du louping-ill (1942), ou souche neurotrope d'infragerme de la fièvre aphteuse (1943). Enfin, avec J. Giuntini et Jean-C. Levaditi, P. Lépine détermine, par l'ultra-centrifugation, la taille de l'ultra-microbe, et la répartition statistique des corps élémentaires lymphogranulomateux (1941), tandis que, simultanément, Grabar et M[lle] Schœn mettent en évidence, chez la souris contaminée, des anticorps de provenance tissulaire, capables de neutraliser le virus de la lymphogranulomatose.

Ce bref historique s'est efforcé de retracer le mouvement des idées et des recherches sur l'agent de la maladie de Nicolas-Favre. Pour incomplet qu'il soit, il détache au moins huit noms dignes d'être répétés entre tous, et, pour la France, ceux de Nicolas, de Favre, de Ravaut, de Constantin et Jean-C. Levaditi, dont la thèse mérite d'être consultée (Maloine, 1936). Il serait juste de leur associer M[lle] Schœn, grande expérimentatrice. A l'étranger, Frei, Swen Hellerström, Erik Wassèn, et Miyagawa, chercheurs admirables, incarnent les moments successifs d'une immense découverte.

Aperçu clinique.

Cet exposé ne doit pas avoir de visées cliniques. Mais il lui faut néanmoins tracer des frontières à l'affection dont il s'efforce de situer l'agent causal.

On reconnaît à la maladie de Nicolas-Favre une forme typique, la *forme ganglionnaire inguinale*, qui a suscité les recherches initiales et justifié la définition mémorable des auteurs lyonnais. Cette adéno-périadénite inguino-iliaque, ou poradénolymphite, remarquablement décrite dans la thèse de Phylactos (1922), est précédée d'un *ulcère vénérien adénogène*.

Avec la *forme ganglionnaire généralisée*, dont la connaissance est due à Ravaut, Boulin et Rabeau, l'infection se propage à tout le système lymphopoiétique.

On constate, bien que plus rarement, des *localisations extra-lymphatiques* ou *périganglionnaires* du virus :

1° **Articulaires.**— *a.* D'abord, au cours de la lymphogranulomatose inguinale, une *polyarthrite à type de rhumatisme aigu*, individualisée par Koppel, en 1927, et tout récemment décrite par Gottlieb et Liebreich ;

b. En concomitance avec l'ano-rectite granulomateuse, une *polyarthrite plus tardive*, signalée par Burckhardt ; Nicolas, Favre et Gaté ; Frauchinger enfin, qui la dénomme *polyarthritis lymphogranulomatosa inguinalis tarda* ;

2° **Endoveineuses**, telle cette *phlébite* de la veine fémorale relatée par Caffe et Fulga ;

3° **Cutanées**, avec l'*érythème noueux* du cas Kleeberg, les *érythèmes polymorphes* de Gaté et Michel ; Kitche-

watz ; Nicolas, Favre et Lebeuf ; Pautrier, etc., des *érosions aphteuses* enfin (Kleeberg) ;

4° **Uréthro-vésicales**, comme il en a été vu par Jersild, Weissenbach, Martineau et Fourestier, Touraine et Vialatte, etc... ;

5° Des **périmétrites**, des **annexites**, décelées par Barthels et Biberstein, Ravaut, Sénèque et Cachera ;

6° Des **névraxites**, plus douteuses, dont le *tabes lymphogranulomateux*, supposé par Jonesco-Mihaesti, Tupa, Bandeski et Wisner, et infirmé par les travaux de C. et J. Levaditi, en même temps que par la négativité des tests de Frei, pratiqués par Levaditi et Mollaret sur les tabétiques.

La maladie de Nicolas-Favre reconnaît encore à son actif :

Des *ano-rectites proliférantes*, du type Delbet et Mouchet, supposées par Jersild, en 1920, qui les imputait, comme l'esthiomène vulvaire, à la sclérose des ganglions de Gerota. Après Frei, Jersild, Bensaude et Lambling, Nicolas et Favre, Ravaut, Sénèque et Cachera les apparentent, en usant de la réaction de Frei, à la lymphogranulomatose inguinale. La *détection du virus spécifique* à leur niveau, œuvre de C. Levaditi, Lambling et Cachera ; Laederich, C. Levaditi, Mamou et Beauchesne ; P. Ravaut, C. et J. Levaditi et Reinié ; Levaditi, Mocquot et Reinié, a tranché définitivement la question d'une lymphogranulomatose anale ou périanale. Toutefois, comme le font actuellement observer Gougerot, Duché, Duperrat, Courjaret, et Courteney (Académie de médecine, 26 octobre 1943), la paternité du syndrome dit de Jersild revient en fait au Français *Huguier*, et c'est trois syndromes au lieu d'un, et le plus souvent l'éléphantiasis abcédé, ulcéreux, fistuleux, végétant, qu'il faut rapporter, pour le moins, à *quatre causes*, dont la tuberculose, un peu moins fréquente, il est vrai, que la lymphogranulomatose.

La notion d'un ultra-virus adénogène, à intervenir dans les anorectites, a cependant été confirmée en Allemagne par Löhe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech ; elle a même été étendue à l'*esthiomène vulvaire*, également soupçonnée par Jersild, et, depuis, convaincue par Löhe et Rosenfeld, puis Koch, de ressortir à l'ultra-microbe d'Hellerström et Wassèn.

En sorte qu'*au terme trop restreint de lymphogranulomatose inguinale il faut opposer équitablement la notion d'une maladie de Nicolas-Favre à manifestations multiples, bien qu'électivement réticulo-endothéliales.*

Nous voici donc en possession de l'essentiel, quant à la cause, et à ses effets.

Étude du virus lymphogranulomateux.

Contagiosité. — La *porte d'entrée du virus* est cette *ulcération* superficielle et lenticulaire, d'aspect herpétique, déjà signalée par Nélaton, Marion et Gandy, Tanton, Pigeon, et dont Phylactos a donné la pleine description clinique. Fugace, elle n'est décelée qu'avec inconstance, dans 53 p. 100 des cas, disent Sézary et Drain. Des chancres extra-génitaux ont été observés par Buschke et Kurth, Kitagawa, et relèvent alors de rapports anormaux. Ils peuvent procéder aussi de contaminations accidentelles (Hellerström, Klotz, Homma et Chaglassian).

De telles lésions primaires ont été reproduites chez *Cynocephalus hamadryas*, par C. Levaditi, Ravaut, Lépine et Schœn. Mais l'inoculation préputiale faite au singe peut aboutir directement à l'adénopathie, sans intermédiaire de chancre (Hellerström et Wassèn), et, d'autre part, le virus spécifique a été isolé de l'ulcère lymphogranulomateux de l'homme, fût-ce des parages de la glande de Bartholin (Löhe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech).

Il existe, du reste, de simples *porteurs de germes*, et la présence de l'ultra-microbe a été prouvée dans les sécrétions vagino-rectales (Hashimoto et Koyama, Caminopetros, C. Levaditi, Ravaut et J. Levaditi).

Épidémiologie. — Répandu sur toute la surface du globe et probablement dès la plus haute antiquité (*pannus, ingnéus, bubas*), le virus lymphogranulomateux affecte toutes les races, les deux sexes et tous les âges, encore que l'homme de vingt à quarante ans paraisse le plus exposé à son atteinte, qui serait élective pendant la saison chaude.

L'expérimentation.

L'étude expérimentale découle de l'essai primordial d'Hellerström et Wassèn. Elle a eu pour terme le virus simien, dont la souche Kam, commune à l'Institut Pasteur de Paris et à l'Institut Alfred-Fournier, sert, entre autres usages, à la préparation de l'antigène simien pour le test de Frei.

Les souches de virus. — Qu'elles proviennent des ganglions (Hellerström et Wassèn ; Levaditi, Ravaut, Lépine et Schœn; Toyama; d'Aunoy; Miyagawa; Koch; Marcel Pinard; Findlay, etc...), du chancre d'inoculation (Löhe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech), ou de porteurs de germes (C. et J. Levaditi et Ravaut ; Hashimoto et Koyama), les souches témoignent d'une virulence à peu près constante.

Les animaux réceptifs.

Le singe. — Parmi les simiens, *Macacus cynomolgus, Macacus sinicus, Cercopithecus callithrix, Cynocephalus babuin* s'affirment les plus sensibles ; *Macacus rhesus* est le moins réceptif.

L'inoculation intracérébrale aboutit chez eux à deux types morbides :

a. Une méningo-encéphalite symptomatique, avec tremblements, raideur de la nuque, nystagmus, incoordination motrice, sans paralysie, suivie de mort dans le coma ou les convulsions ; il y a pléiocytose du liquide céphalo-rachidien ;

b. Une méningo-encéphalite, cliniquement inapparente, mais avec virulence du tissu encéphalique, qui s'avère pathogène pour les simiens et la souris. Hellerström et Wassèn, Ayoma, Jonesco-Mihaesti, etc., insistent particulièrement sur ces formes inapparentes.

Après inoculation intrapéritonéale, Ayoma et les auteurs précités sont parvenus à provoquer une *péritonite lymphogranulomateuse.*

Pour aboutir à l'une ou l'autre de ces déterminations, les diverses souches témoignent d'un potentiel pathogène variable. Même après multiples passages sur le singe ou la souris, le virus, quelle que soit sa provenance initiale, demeure agressif pour l'homme, pour les paralytiques généraux en particulier, que C. Levaditi, A. Marie et Lépine ; Wassèn, C. Levaditi, Mollaret et Reinié ont ainsi inoculés dans une intention thérapeutique.

Le lapin. — Le lapin présenterait une méningo-encéphalite poradénique, tant après inoculation intracérébrale (Caminopetros, Phylactos et Photakis) qu'après

introduction intrapulmonaire du virus (Caminopetros, Haam et Hartwell), et le cerveau serait alors antigénique (Chevallier, Lévy-Bruhl et Alquier) ; mais ces résultats n'ont pas été confirmés par Mlle Schœn.

Le cobaye. — Ravaut, Boulin et Rabeau ; C. Levaditi, Ravaut, Lépine et Schœn ont fructueusement inoculé le cobaye dans les ganglions de l'aine. Il en suit une adénite, qui évolue en huit à dix jours et se traduit expérimentalement par le pouvoir infectant des ganglions lorsque inoculés dans le cerveau du singe ou de la souris. Cette technique a l'avantage de purifier le virus de tout souillure, comme il s'impose pour celui de l'ano-rectite ulcéro-végétante (Levaditi, Ravaut, etc...).

J. Levaditi emprunte la voie testiculaire pour le virus poradénique de passage, qui engendre une orchite interstitielle et entraîne le pouvoir pathogène de l'organe (*id.*, Kurth Meyer, Rosenfeld et Anders, Nicolau et Banciu, etc...).

Grace et Suskind déclarent réceptifs l'aine, le derme, le vagin, le prépuce et le testicule, et excluent le péritoine, le rectum, la cornée et le névraxe.

La souris. — Levaditi, Ravaut, Lépine et Schœn ont obtenu, de l'injection intracérébrale à la souris, soit une maladie inapparente, mais léthale, en trois à dix jours, soit une infection occulte, avec survie indéfinie de l'animal, qui devient toutefois hydrocéphale. En pareil cas, le névraxe demeure virulent jusqu'à deux cents jours après l'inoculation. C'est dire qu'il se prête admirablement à la conservation du virus.

En dehors de la voie cérébrale, la voie intrapulmonaire a été choisie par Schœn, tant pour la souche poradénique Kam, que pour une souche tumorale ; ainsi, l'administration nasale, après anesthésie à l'éther, aboutit à une pneumopathie lymphogranulomateuse, révélant des périvascularites à mono- et lymphocytes, et une multiplication cinétique des endothéliums. Même à la dilution du 1/500, le parenchyme est virulent, parce qu'il héberge des *corpuscules de Miyagawa.*

On les retrouve encore, suivant Cottini, dans la kérato-conjonctivite de la souris blanche trépano-injectée, et d'ailleurs accessible, après inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, à une encéphalite, avec parésie des pattes postérieures et virulence de la matière cérébrale.

J. Levaditi, puis Cottini constatent à ce propos que l'*envahissement splanchnique a lieu dès que le virus est déposé dans l'encéphale*, au lieu qu'inversement, et sans doute du fait de la *barrière « hémato-encéphalique », l'accès du névraxe est interdit au germe introduit par toute autre voie.* Sans doute, dans le premier cas, la septicémie virulente est-elle due au *traumatisme des plexus choroïdes.*

Nous ne ferons qu'évoquer ici, puisque nous en avons déjà fait état dès le début de cet exposé, les belles recherches de Mlle Schœn sur le *névraxe des souris blanches* et les *cellules épendymaires* en particulier, ainsi que sur le *sarcome d'Ehrlich, inoculé* in vitro *et* in vivo, *par voie immédiate ou médiate*, au même titre que sur le *sarcome expérimental du goudron* et l'*épithélioma d'Ehrlich C*[63] du même animal, cette dernière néo-formation tout à fait impropre à la pullulation du virus.

Wassèn, Koch, Haam et Lichtenstein, Miyagawa et ses collaborateurs, Grace et Suskind, d'Aunoy, Haam et Lichtenstein, Tasaki se sont également prononcés pour la *réceptivité « musculine ».*

Disons encore que Levaditi, Ravaut, Schœn et Vaisman ont eu recours au *chat* ; Nicolau s'est adressé au *chien* ; Nauck et Malamos ont choisi le *hamster*, tous **animaux** sensibles.

Histopathologie de la poradénite expérimentale.

L'aspect microscopique des *ganglions*, chez les **singes** contaminés, évoque la maladie humaine : *tissu lymphoïde proliférant ; endothéliums vasculaires des centres germinatifs en pleine multiplication ; manchons de gros monocytes à protoplasma basophile, à noyaux tumescents et vésiculeux dont les nucléoles souvent bigéminés, s'avèrent hyperchromatiques.* La méthode de Mann les colore en rouge et y révèle des inclusions comparables à celles qu'a décrites Joest dans la maladie de Borna (méningo-encéphalite enzootique du cheval). Dans ces cellules basophiles, comme chez l'homme et également présentes dans l'encéphalite simienne, les cinèses sont extrêmement fréquentes et à toutes les phases.

Le *chancre d'inoculation* montre un épiderme épaissi, à cellules non vacuolées, dont la germinative est infiltrée de lymphocytes et de polynucléaires. Dans le derme, les vaisseaux, très altérés, s'entourent souvent d'un véritable follicule.

Les *lésions névraxiques*, inflammatoires et suppurées à la période aiguë, nettement proliférativés et lymphogènes au stade chronique, se localisent de préférence aux méninges, aux plexus choroïdes, aux vaisseaux et à la microglie, tout en laissant intacts les neurones et tous éléments dérivés de l'ectoderme invaginé.

Chez la **souris**, l'atteinte quasi élective des plexus choroïdes réalise à la longue une hydrocéphalie telle que le cortex, foliacé, se déchire dès l'ouverture de la boîte cranienne. D'où écoulement du liquide céphalo-rachidien. D'où encore déformations fronto-pariétales de la voûte osseuse. Dans les cellules épendymaires et les plexus se voient de nombreux granulo-corpuscules de Miyagawa (R. Schœn).

Chez le **cobaye** dont les ganglions ont été inoculés, il y a prédominance de périadénite, avec intense prolifération d'histiocytes, diapédèse de polynucléaires, accumulation de lympho-, de mono- et de plasmocytes, et présence d'hémorragies plus ou moins profuses.

En bref, le trouble, quel que soit l'animal et la voie d'inoculation, porte électivement sur le *système réticulo-endothélial*, ce qui contribue à faire de la lymphogranulomatose, même dans le cas de la névraxite du singe, une *mésodermose*, à opposer, comme le dit C. Levaditi, aux *ectodermoses neurotropes. La maladie de Nicolas-Favre est donc à la fois une infection spécifique et de système.*

Notons toutefois que, même inoculé dans un nerf périphérique, tel le sciatique, le virus peut susciter une méningite lymphogranulomateuse, par névrite interstitielle et *neuroprobasie centripète* (Levaditi, Ravaut, Lépine et Schœn).

Malgré tout différente du contage humain, l'inoculation expérimentale n'aboutit, pour le ganglion du singe, qu'à une adénite qui reste crue, bien que virulente soixante et onze jours après. Elle peut, d'ailleurs, être conditionnée par l'injection intrapréputiale ; à l'exception de la voie péritonéale, tout autre mode d'introduction demeure inopérant (Hellerström et Wassèn, Jonesco-Mihaesti, Tupa, Wisner, Mesrobeanu et Badenski).

Le virus lymphogranulomateux.

L'agent de la maladie de Nicolas-Favre est un ultra-virus filtrable et même ultra-filtrable, car, selon Ravaut

et les premiers expérimentateurs de Stockholm et de l'Institut Pasteur de Paris, il traverse les bougies Chamberland L_2 et L_3 et Berkefeld V, fait confirmé par Jonesco-Mihaesti, Bonne, Van den Horst et Pet, etc...

Au moyen de membranes de Gradocol à porosité mesurable, et selon la méthode Elford; Miyagawa, Broom et Findlay; Levaditi, Païc et Krassnoff ont montré qu'il était ultra-filtrable et de dimensions comprises entre 100 et 180 mμ, chiffres qui varieraient, selon Levaditi et ses collaborateurs, non seulement en fonction de la souche considérée, mais encore de son activité pathogène et de la réceptivité de l'animal en cause.

Par l'ultra-centrifugation, grâce à l'appareil de Henriot et Huguenard, modifié par Lépine, dispositif qui réalise de 60 à 100 000 tours à la minute, puis en s'aidant du microscope à fluorescence de Hagemann sans passer par le titrage imprécis sur l'animal, Lépine, Giuntini et J. Levaditi ont fixé à 165 mμ la taille moyenne de l'inframicrobe. Ils ont également pu établir que les suspensions de corps élémentaires lymphogranulomateux contenaient environ 70 p. 100 de particules ayant la taille d'éléments virulents.

A ces précisions, il faudrait ajouter celles acquises par Bonet-Maury grâce aux irradiations α par le radon et aux déterminations statistiques en usage pour la toxicologie. De même, le virus de Nicolas-Favre relève-t-il du microscope électronique.

L'agent de la lymphogranulomatose est par ailleurs particulièrement labile. Il perd son activité pathogène après trente minutes de chauffage à 60°, sinon à 50° (Levaditi, Hellerström et Wassèn), et se conserve, mais atténué, à des températures qui varieraient, suivant les auteurs, de 0° à — 5°, pour des durées de dix à quatre-vingt-dix jours. Son pouvoir morbigène décroît très rapidement dans la glycérine, même tamponnée, puisque, du dixième au vingtième jour, cette action fléchit de 50 p. 100, et davantage même au delà de ce délai. Il se révèle ainsi beaucoup plus fragile que les virus neurotropes.

Absorbable par le kaolin, le sulfate de baryum et l'hydrate de fer, il ne se fixe pas sur le noir animal (Midana).

Il a le comportement d'une *nucléoprotéine-virus*, mais ses caractères chimiques n'ont pas encore été déterminés.

Morphologie et cycle évolutif. — Bien que, dès 1921, Gamma ait décrit des formations globoïdes dans la lymphogranulomatose du cobaye et qu'en 1931 et 1935 Schmidt-La Baume et Tamura les aient respectivement retrouvées, c'est à l'équipe japonaise, conduite par Miyagawa, que revient le mérite d'avoir décrit les *granulo-corpuscules*, que nous avons évoqués dès le début de cet exposé. Si Nauck et Malamos les ont, à leur tour, décelés à Hambourg (30 fois sur 81 souris, et 3 fois sur 5 singes), ces organites n'en laissent pas moins d'être fort rares. Analogues aux corpuscules de Paschen-Borrel pour la vaccine, ils apparaissent colorables par le giemsa et semblent présents chez le hamster.

Mauro, toujours en 1937, décrit leur polymorphisme dans le pus poradénique, et leur reconnaît des *formes ellipsoïdes, bacilliformes, lancéolées*. Ils révèlent même leur *argyrophilie* par la méthode de Fontana-Tribondeau, fait confirmé par Favre, et aussi par Mlle Schœn, grâce au procédé de Diéterlé.

Mauro d'abord, puis Caminopetros les assimileraient volontiers à des *Rickettsia*, et ce dernier auteur a proposé pour les granulo-corpuscules l'appellation de *Rickettsia lymphogranulomatis*, qui, si elle s'avérait justifiée, serait vraiment significative.

Nous avons dit que la découverte de Miyagawa avait reçu quelques confirmations éclatantes, dont celles d'Herzberg et Koblmüller et de Hoffmann. Ajoutons, qu'en 1938 Coutte, Martini, Herrera, Gacitua et Ortega mettent en évidence de telles images par les colorations de Giemsa, de Gallego et de Mann, et les découvrent tant intra-qu'extra-cellulaires, dans les histio- et les monocytes. Ils ne peuvent les déceler ni dans le chancre, ni dans les ganglions, et leur assignent la valeur de formes tardives du parasite, dont le volume serait au reste fonction de la chronicité de l'infection.

En 1938 encore, Cottini, de Bonn, les retrouve, au contact des plexus choroïdes, sur des coupes de cerveaux de souris contaminées et en état d'infection inapparente.

On sait quel est le grand mérite de Mlle Schœn, et comment, inspirée par les travaux de Levaditi sur l'*affinité de virus neurotropes pour les tissus en voie de mitose*, elle vient de déceler, dans les *tumeurs mésodermiques* (*sarcome*) *ou épithéliales* (*carcinome* : épithélioma spontané, cancer du goudron, épithélioma d'Ehrlich) de la souris inoculée dans son névraxe ou dans son néoplasme, *des corps de Miyagawa, beaucoup plus nombreux toutefois dans le cas du sarcome*, ce qui confirme, comme le souligne C. Levaditi, la *notion de réticulo-endothéliose*.

De plus, Rachel Schœn est amenée à considérer un *cycle évolutif du virus*, en raison des variations de taille des granulo-corpuscules : les éléments se montreraient nombreux, volumineux, et pour la plupart intravacuolaires, du troisième au dixième jour de l'infection névraxique. Ils seraient plus rares, plus fins et moins chromaffines dès la phase de chronicité, pour devenir imperceptibles au stade inapparent de la maladie, bien qu'encore le névraxe y persiste dans sa virulence. Ces faits témoigneraient donc d'une *phase inframicroscopique*. Il y aurait ainsi discordance (Schœn et Krassnoff) entre les données de la morphologie et celles de l'ultra-filtration, d'ailleurs doublée de l'ultra-centrifugation, ces deux dernières assez aléatoires, au dire de C. Levaditi. Mais, sur ce point, tout dépendrait, nous le répétons encore, à la suite du maître pastorien, et du potentiel de l'ultrafiltrat et de la provenance du virus, et enfin de la réceptivité de l'animal en expérience.

Étudiant les *associations entre ultra-virus*, C. Levaditi a pu déterminer qu'une symbiose entre germe rabique (neurotrope) et lymphogranulomateux (mésodermotrope) était stable, et se transmettait intégralement jusqu'au dixième passage, tout comme si chacun des associés trouvait pâture distincte sans nuire à l'autre (fig. I et II) Par contre, dans le cas d'une infection mixte par « louping-ill » (maladie du mouton distincte de la « tremblante ») et lymphogranulomatose, les corps de Miyagawa ne résisteraient guère après le quatrième passage. Enfin, en alliant une souche neurotrope de virus aphteux à une souche issue d'encéphalite lymphogranulomateuse de souris, l'on verrait le second des deux ultra-microbes aussitôt supplanté par le premier (C. Levaditi et H. Noury).

Quel que puisse être l'avenir de ces expériences récentes, C. Levaditi considère les *granulo-corpuscules de Miyagawa* comme *liés à l'ultra-virus de la maladie de Nicolas-Favre*.

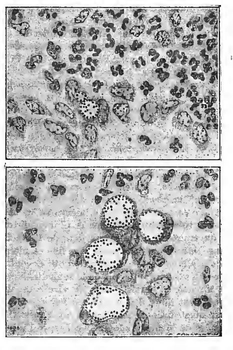
Essais de culture. — Entre 1932 et 1935, Meyer et Anders, Tamura, d'Aunoy, Haam et Lichtenstein ont entrepris avec quelques succès des essais de culture *in*

vitro. Ils n'étaient pas assez concluants en 1935 pour entraîner la conviction de Mlle Voet, élève de C. Levaditi.

Actuellement, trois méthodes sont en usage :

1° L'inoculation dans la membrane chorio-allantoïde de l'œuf de poule, fécondé et incubé (Goodpasture, Borrel). Elle aurait permis à Miyagawa des passages successifs et à Cottini l'observation de granulo-corpuscules ;

2° La culture en présence de cellules embryonnaires vivantes. Ce procédé, réalisé par Midana Leone, en milieu de Li et Rivers (Tyrode additionné de tissu embryonnaire), assurerait la multiplication du virus, la conservation de son activité et la manifestation des granulo-corpuscules ;



Lésions de lymphogranulomatose et corps de Miyagawa chez la même souris (Giemsa) (d'après C. Levaditi).

3° La culture en jaune d'œuf, selon la technique de Cox pour les *Rickettsia*. Rake, McKee et Shaffer en auraient obtenu la pullulation du germe et la mise en évidence des corpuscules de Miyagawa.

Immunité et réactions humorales. — C. Levaditi, résumant le travail de Caminopetros sur *l'état réfractaire* acquis par l'homme, dit qu'il est *précoce* et *dispersif*.

Le sérum des sujets malades ou convalescents est doué d'un *pouvoir virulicide*, décelé chez l'homme par Levaditi, Ravaut, Lépine et Schœn ; il se retrouverait chez le singe.

La *fixation de l'alexine* n'a fourni que des résultats négatifs ou contestables (Frei, Löhe et Blumers, Hecht, etc...).

La *réaction de Gaté et de Papacostas, la formol-gélification*, prônée par Williams et Gutman, Jersild, Perkal et Tilberman, Longhin, est contestée par Cottini et jugée peu élective par Levaditi.

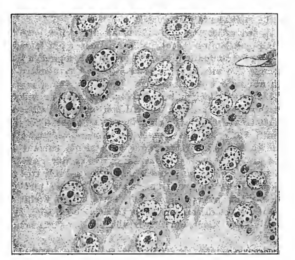
Selon Graber et Mlle Schœn, les *extraits d'organes lymphogranulomateux* (de la souris) auraient la propriété et de neutraliser le virus et de précipiter les suspensions virulentes de tissus, ou de corpuscules élémentaires lavés. Ils renfermeraient donc des *anticorps spécifiques*.

La réaction de Frei. — Décrite en 1925, l'intradermo-réaction de Frei est trop connue et prête à trop de développements pour que nous en puissions traiter ici : Dind, Ramel, Kitchewatz, Fischer, Gleisler, Nicolas et Favre, Lebeuf, Jersild, Sézary, Gougerot, Chevallier, Pinard, Ravaut, etc..., l'ont, entre beaucoup d'autres, vulgarisée.

Elle se pratique à l'aide d'*antigènes humains* (pus de Frei ; broyat ganglionnaire de Dind ; fragments glycérinés de Nicolas, Favre et Lebeuf ; antigènes génito-rectaux de Nicolau et Banciu, etc...) ou *simiens* (Ravaut et Levaditi). Mais l'on peut également utiliser le névraxe de souris, les viscères de cobaye, ou un antigène de lapin.

Bien que le *test*, maintenant classique, emprunte le *derme*, et s'y lise à partir du *quatrième jour*, P. Ravaut, C. Levaditi et Maisler ont employé l'antigène simien par voie veineuse pour aboutir à une *hémo-réaction précoce* et *fortement hyperthermique*.

Correctement faite et sagement interprétée, l'épreuve intradermique de Frei est d'une *haute spécificité* (Levaditi).



Corps de Négri chez une souris inoculée avec l'association rage-lymphogranulomatose. Méthode de Mann (d'après C. Levaditi).

Nous ne pouvons étudier ici l'allergie lymphogranulomateuse.

Vaccinothérapie. — L'auto-vaccin de P. Delbet, Beaunoy et Ménégaux (émulsion de ganglions desséchés), le pyo-vaccin de Milan Kitchewatz, l'antigène de Nicolas et Lebeuf, celui de Frei manié par Ravaut n'ont eu que des résultats thérapeutiques incertains.

Cependant, Hermann, Hurwitz, Wien et Perlstein disent avoir obtenu de bons effets d'hypodermiques ou d'intradermiques de leur pyo-vaccin. Hellerström, Gay, puis Nicolau parlent de cures impressionnantes après antigénothérapie intraveineuse. L'hémo-réaction de Levaditi, Ravaut et Maisler a eu parfois d'heureuses issues thérapeutiques. Jonesco-Mihaesti, Tupa, Wisner et Longhin allèguent quelques résorptions ganglionnaires après injection intramusculaire d'un broyat de cerveau ou d'un exsudat péritonéal de singe.

Dans *quatre cas personnels*, nous n'avons eu qu'à nous féliciter de l'injection *intraganglionnaire* d'antigène simien de l'Institut Pasteur. Il est à croire que l'affinité

élective du virus réclamait un tel mode d'introduction (Soc. de dermatologie, février 1936).

La chimiothérapie. — Nous ne ferons qu'indiquer, pour finir, qu'après une phase de tâtonnements par le moyen des sels d'or et d'antimoine, par l'émétine, l'iode et les iodures, la chimiothérapie paraît avoir trouvé sa voie avec les sulfamides, azoïques ou non. Récemment encore, C. Levaditi recommandait, pour l'animal (singe ou souris), l'usage de l'*ac.* p-*sulfamidophénylazosalicylique* (*Corps 33 de A. Girard, ou Lutazol*). Il est parfaitement toléré par voie digestive. Mais son action peut être limitée par l'effet antagoniste de l'acide *p*-aminobenzoïque ou *antisulfamide* (C. Levaditi et R. Pérault).

Conclusions.

Remonter du bubon climatique à une maladie de système, réticulo-endothéliose en l'occurrence, parvenir à la notion précise d'un ultra-virus, mystérieux encore, mais mesurable, tel a été le lot des expérimentateurs dont nous n'avons nommé que quelques-uns. En France, les Levaditi ont fait maintenant de cette importante question leur patrimoine de recherches. C'est encore à C. Levaditi que nous devons ce splendide article de la *Presse médicale* du 13 novembre dernier, sur la genèse des ultra-virus, ces macro-molécules de nucléo-protéides, perturbatrices de l'anabolisme cellulaire, parce que, comme le dit l'éminent biochimiste Florkin, d'une architecture chimique spécifiquement ordonnée. On conçoit encore que, co-enzyme d'une protéase intracellulaire, le virus lymphogranulomateux puisse s'adonner, jusqu'à provoquer la maladie de Nicolas-Favre, au seul système réticulo-endothélial (1).

DIAGNOSTIC ENTRE BOTULISME FRUSTE ET PARALYSIE LOCALISÉE DE LA DIPHTÉRIE

PAR

René MARTIN et André VITTOZ.

Contrastant avec les formes particulièrement sévères observées aux États-Unis, qui entraîneraient une mortalité de 65 p. 100, les cas de botulisme observés en France semblent se présenter sous une forme souvent plus atténuée et parfois même très fruste.

Affection exceptionnelle en France jusqu'à ces dernières années, le botulisme devient actuellement, par suite du recours aux conserves ménagères réalisées dans des conditions imparfaites, une maladie plus fréquente. Quelques cas mortels ont été publiés ces derniers temps, et nous avons pu observer trois cas où la mort est survenue dans les quarante-huit heures succédant aux premiers signes. Toutefois, la plupart des malades qu'avait bien voulu nous adresser le professeur Legroux (1), qui depuis de nombreuses années a réalisé des travaux importants sur ce sujet, présentaient un botulisme le plus souvent peu grave et parfois si léger que le diagnostic aurait pu rester hésitant sans la recherche bactériologique de l'agent étiologique.

Un certain nombre d'autres malades nous avaient été adressés comme atteints de paralysie post-diphtérique, et il nous a paru intéressant de discuter de façon plus précise le problème du diagnostic différentiel avec cette affection.

Lorsque, après l'absorption d'aliments suspects, plusieurs individus présentent à des moments rapprochés de la dysphagie, de la sécheresse de la bouche, des signes oculaires avec paralysie de l'accommodation, mydriase et ptosis palpébral, des troubles gastro-intestinaux où domine très rapidement et d'une façon tenace la constipation, le diagnostic de botulisme s'impose à l'esprit, rapidement confirmé par la recherche dans l'aliment de l'agent étiologique.

L'ensemble de ces signes constitue un syndrome tellement caractéristique que beaucoup d'auteurs n'hésitent pas à faire ce diagnostic en l'absence de tout recoupement bactériologique. Certains même vont plus loin et posent en principe (Dittmar) que le diagnostic de botulisme repose uniquement sur les faits cliniques, le laboratoire apportant souvent les résultats décisifs dans les cas où le diagnostic était évident cliniquement, alors qu'il ne permet que rarement d'éclairer les cas douteux.

Mais, si le diagnostic clinique de botulisme n'offre pas de grandes difficultés lorsqu'il se présente sous l'aspect caractéristique que nous venons de rappeler, *il n'en va pas de même lorsqu'il s'agit d'atteintes frustes, où quelques-uns des signes seulement subsistent et où leur coexistence avec quelques particularités peu habituelles ou mal connues du botulisme donnent le change.* La difficulté peut surgir lorsqu'il s'agit de trancher entre paralysies diphtériques et paralysies botuliques. En particulier, deux signes peuvent créer la confusion : *la paralysie du voile et l'angine.*

a. **La paralysie du voile.** — Vernieuwe (2), dès 1920, rapporte le cas d'une jeune fille qui présentait une paralysie du voile s'objectivant par un timbre nasonné, l'écoulement des liquides par le nez à la déglutition et, à l'examen, un voile du palais totalement immobile pendant la phonation. Une paralysie de l'accommodation accompagnait ce tableau et, à un premier interrogatoire, bien qu'il n'y eût pas d'angine manifeste dans les antécédents, le diagnostic de paralysie post-diphtérique semblait assez probable.

La malade est revue le lendemain, ainsi que son frère, qui présente les mêmes signes, mais plus accusés, et un ensemble séméiologique qui évoque immédiatement le botulisme. D'ailleurs, à ce moment, le tableau clinique de la jeune fille s'est complété et une sécheresse intense des muqueuses est apparue. Reprenant l'interrogatoire d'une façon serrée, Vernieuwe découvre que six personnes ayant pris part à un même repas, où du jambon cru a été consommé, présentent toutes des signes manifestes d'intoxication botulique, et sur ces six personnes la majorité présentent une triade symptomatique identique, dit Vernieuwe, à celle de la paralysie post-diphtérique : *troubles de la vue, paralysie du voile, dysphagie, faiblesse musculaire, courbature générale.*

Cet auteur, reprenant l'étude bibliographique du botulisme depuis Van Ermengem (3), constate que « nulle part la paralysie du voile n'a été désignée comme telle dans les relations cliniques ; ils en notent les symptômes dans presque tous les cas, mais n'attribuent pas l'origine de ces symptômes à la paralysie du voile », et il conclut que la majorité des malades de Van Ermengen, comme la majorité de ceux qu'il eut l'occasion d'examiner, présentent une paralysie du voile. Cette paralysie du voile existe chez les malades les plus légèrement atteints, et elle serait,

(1) Faute de pouvoir donner ici les rudiments d'une énorme bibliographie, nous renvoyons au *Traité de Levaditi, Lépine et Verge, sur les ultra-virus des maladies humaines et animales* (Maloine, 1937-1943). Consulter également la *Conférence de C. Levaditi* (*Annales de dermatologie*, nos 11-12, 1941).

toujours d'après Vernieuwe, totale, ce qui la distinguerait de la paralysie post-diphtérique, le plus souvent unilatérale ou au moins prédominante sur une moitié du voile.

Il ne semble pas que Vernieuwe ait été suivi dans cette voie, d'autres faits sont venus éclairer le mécanisme de la dysphagie et celui des troubles de la déglutition dans le botulisme. Worms et Gaud (4) ont montré que la paralysie de l'œsophage peut intervenir dans certains cas. Ils ont pu faire une étude très complète, radioscopique et œsophagoscopique, d'un cas de botulisme dans lequel le voile avait conservé sa mobilité normale et ou l'œsophage était totalement paralysé. « Nous croyons, écrivent ces auteurs, que, dans une maladie comme le botulisme, où domine précocement une inhibition des fonctions motrices du tube digestif, la paralysie de l'œsophage n'est pas une manifestation exceptionnelle et mérite d'être systématiquement recherchée. » Pour eux, cette paralysie de l'œsophage serait susceptible d'expliquer le trouble dysphagique qu'on trouve dans la plupart des observations relatives au botulisme.

Par ailleurs, il ne semble pas que cette paralysie du voile soit vraiment très fréquente dans *les cas légers*. Sur une dizaine de cas peu intenses, nous avons pu la noter une seule fois, et il s'agissait du malade le plus atteint. Inversement, sur trois cas mortels, elle existait manifestement deux fois.

La paralysie du voile existe donc indiscutablement au cours du botulisme, et Vernieuwe a eu le mérite d'attirer le premier l'attention sur elle. Il semble bien toutefois qu'elle soit le fait de botulismes déjà reconnaissables cliniquement, pour lesquels, ainsi que Vernieuwe l'écrit lui-même : « l'évolution de la maladie éclairera presque certainement le praticien ».

Nous verrons qu'il existe des cas ou la distinction reste bien plus difficile.

b. **L'angine ou la « pseudo-angine ».** — Dans l'étude fondamentale que Van Ermengen a faite sur le botulisme, il signale, d'après les observations d'André et Noville, que la plupart des malades d'Ellezelles ont été incommodés par des mucosités grisâtres, épaisses, qui s'accumulent dans l'arrière-gorge et amenaient des crises de dyspnée des plus pénibles. Ils n'avaient ni trêve ni repos avant qu'on ne les eût enlevées vec un pinceau. Nencki et Schreiber (5) ont relaté que les lésions du pharynx peuvent se compliquer d'un exsudat pseudo-membraneux d'aspect diphtéroïde. Un malade de Schmidt (6) présentait même un enduit blanchâtre de la muqueuse, de la glotte et des ventricules de Morgagni. Vernieuwe a vu chez trois de ses malades des ulcérations nécrotiques au niveau des muqueuses rhino-pharyngées, et la plupart des botuliques frustes que nous avons interrogés avaient présenté une « angine » comme premier signe, soit qu'ils aient éliminé des glaires purulentes plus ou moins compactes, soit que le mot d'angine ait été prononcé au premier examen médical devant l'aspect rouge foncé et luisant de leur muqueuse bucco-pharyngée.

On voit ainsi tout l'intérêt de cette pseudo-angine qui, associée à des troubles légers de l'accommodation et de la déglutition, peut en imposer pour une diphtérie. Parmi les cas graves, l'un de nos botuliques avait reçu du sérum antidiphtérique.

De ces deux signes : « angine » ou paralysie du voile, il semble bien que ce soit le premier qui soit susceptible de créer la confusion avec la diphtérie quand on la retrouve dans l'anamnèse d'un sujet qui se présente avec des troubles oculaires et des troubles de la déglutition relativement légers. Or *ces cas sont fréquents et, s'ils n'offrent qu'un intérêt minime au point de vue thérapeutique,* car ils sont bénins et guérissent spontanément en un temps variant de quelques semaines à quelques mois, ils ont la même importance que les cas mortels au point de vue de la prophylaxie.

En opposition avec le tableau classique, où les troubles oculaires consistent en paralysie de l'accommodation *et mydriase*, il s'agit dans ces cas de troubles de l'accommodation *sans troubles pupillaires*, comme dans la paralysie diphtérique. 7 sur 10 des cas que nous avons vus se présentaient ainsi. On comprend qu'avec ce tableau : « angine », paralysie de l'accommodation, sans trouble pupillaire, dysphagies, le diagnostic devient délicat ; néanmoins nous le croyons possible. En effet, dans ces cas la *dysphagie relève* de plusieurs facteurs ; tout d'abord de la sécheresse des muqueuses, qui est peut-être le signe le plus fidèle et qui ne se voit pour ainsi dire jamais dans la diphtérie, la parésie des constricteurs qui peut se voir dans la diphtérie, mais beaucoup plus exceptionnellement que dans le botulisme. Enfin, comme nous l'avons signalé plus haut, cette dysphagie des cas légers ne relève pas d'une paralysie du voile ; on ne constate pas de nasonnement, les liquides ne sont pas rejetés par le nez, tout au plus peut-on noter une anesthésie du voile plus ou moins marquée.

Dans tous ces cas légers, souvent vus par le spécialiste (oto-rhino-laryngologiste ou ophtalmologiste), tout l'effort devra porter sur la recherche clinique et, en particulier, sur la mise en évidence de petits troubles associés. La *constipation* manque rarement, la *dysurie* n'est pas exceptionnelle, et nous avons noté dans un cas un *déficit génital* important et durable.

Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, la réaction de Schick n'apporte pas d'élément décisif. Négative dans 50 p. 100 des cas après une atteinte de diphtérie (au bout d'un temps très variable), elle ne permet pas d'éliminer cette affection à coup sûr. Positive, il pourra s'agir d'un botulique sensible à la toxine diphtérique.

En conclusion, si la distinction entre accidents post-diphtériques et botulisme fruste reste parfois difficile, nous pensons que le diagnostic de cette dernière affection reste souvent possible en présence d'un syndrome dysphagique qui reconnaît comme cause essentielle, plutôt qu'une paralysie du voile, exceptionnelle dans ces cas, la *grande sécheresse des muqueuses* et un certain degré de parésie des constricteurs ou de l'œsophage. L'absence du bacille de Lœffler, au cours de plusieurs examens, l'existence des signes associés sur lesquels nous avons insisté, les faits épidémiologiques apportent les éléments décisifs du diagnostic.

On comprend tout l'intérêt de ce diagnostic dans ces cas où l'aliment qui a déclenché des troubles aussi légers et bénins continue à être consommé sans méfiance (c'est fréquemment le cas du jambon cru) jusqu'au moment où une partie plus toxique déclenchera des troubles aussi classiques que graves.

Bibliographie.

1. LEGROUX et JERAMEC, Conserves ménagères et botulisme (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 7 juillet 1942).
2. VERNIEUWE, *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, tome XXX, 1920.
3. VAN ERMENGEM, Recherches sur des accidents à caractères botuliques provoqués par du jambon (*Arch. pharmacodyn.*, 3, 213, 1897).
4. WORMS et GAUD, *Soc. d'oto-rhino-laryngologie*, 1922, 34e congrès.
5, 6, N. VERNIEUWE, *Loc. cit.*
7. TEULIÈRES, Le botulisme et ses manifestations oculaires (*Revue méd. de l'Est*, 5 février 1933).

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 3-44. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1944.
855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES EN PÉRIODE DE RESTRICTIONS ALIMENTAIRES (1943)

PAR

T.-J. TURIAF

Médecin des Hôpitaux.

Amaigrissement et rations alimentaires. — *Le Guide alimentaire* (1 vol., libr. des Sciences et des Arts), qui vient de paraître, est un petit ouvrage qui se fixe comme objectif d'éclairer ceux à qui incombe, dans la période de restrictions alimentaires que nous vivons, la tâche difficile et ingrate de nourrir les autres. Ce livre, qui est facile et agréable à lire, comporte un rappel de nos principales connaissances sur les bases physiologiques de l'alimentation de l'homme. Ceci posé, il indique dans un très louable effort différents procédés destinés à utiliser au mieux nos rations actuelles. Sans doute, bien des lacunes peuvent être notées dans l'ouvrage, mais il n'a d'autre prétention que d'être un instrument de vulgarisation de notions que certains gagneront à acquérir et à répandre.

Revenant sur l'enquête faite l'an dernier sur l'amaigrissement des écoliers parisiens, Aubertin et Faure-Beaulieu (*Presse méd.*, 1943, n° 31, p. 463) estiment qu'il faut aider avant tout à améliorer le ravitaillement familial, car, malgré l'effort fait par les pouvoirs publics, effort qui est identique dans tous les groupes scolaires, le comportement des enfants du point de vue pondéral est différent non seulement entre enfants aisés et pauvres, mais aussi entre enfants des quartiers riches et enfants des quartiers pauvres. Cette constatation indique peut-être que le facteur sous-alimentation n'intervient pas seul et que d'autres éléments, tels que la densité de la population, l'hygiène corporelle, méritent d'être pris en considération dans l'appréciation des chutes de poids des enfants des quartiers pauvres, en général surpeuplés. L. Ribadeau-Dumas (*Ac. méd.*, 20 avril 1943) propose, pour diminuer les méfaits de la sous-alimentation chez l'enfant, de lui fournir une alimentation aussi variée et équilibrée que possible. Il insiste sur la valeur des fromages et des biscuits caséinés enrichis de sels de calcium, car, estime-t-il à juste titre, les vitamines ne peuvent à elles seules corriger les erreurs alimentaires. Selon Lacomme (*La Méd.*, 24e année, n° 4, août 1943), la ration actuelle accordée aux femmes enceintes est insuffisante globalement et déséquilibrée par son déficit en protides animaux et lipides végétaux, en calcium, phosphore et fer. Il conseille de remédier au déséquilibre de cette ration par l'adjonction aux menus habituels d'abats, de noix et noisettes, d'amandes et olives, de lait écrémé et de fromages maigres, de cresson, persil, épinards et lentilles, de carottes, choux et navets, de fruits crus et secs.

L'amaigrissement des travailleurs d'usine fait l'objet d'un travail d'A. Feil (*Paris médical*, 5 juin 1943, n° 21), qui a constaté que, depuis l'ère des restrictions, la perte de poids est beaucoup plus fréquente et accentuée chez l'homme que chez la femme, qu'il frappe davantage les sujets au-dessus de trente-cinq ans que les jeunes de vingt à trente ans. L'auteur admet que la sous-alimentation agit dans le même sens sur la pression artérielle et sur le poids.

Quant à l'influence de la spécialisation de l'ouvrier d'usine, elle est selon Feil accessoire. Il a noté que ce sont les sédentaires qui ont le plus maigri, probablement, ajoute-t-il, parce que moins résistants et peut-être moins entraînés aux privations. Les travailleurs habitués à un régime frugal, comme les Arabes, sont moins touchés dans l'ensemble que les Français. Enfin Feil indique que, depuis le second semestre de 1942, il a noté une tendance nette à la stabilisation du poids et chez certains une légère reprise au début de 1943.

Si la sous-alimentation et le déséquilibre alimentaire entraînent habituellement la chute du poids, il n'en est pas toujours ainsi chez un certain nombre de jeunes femmes. C'est à cette obésité paradoxale que P. Mauriac (*Paris médical*, 20 mars 1944, n° 5, p. 41) consacre une petite note. Nous partageons entièrement le point de vue de l'auteur et estimons comme lui qu'il s'agit non de sous-alimentées, mais de dysalimentées. Certaines de ces jeunes obèses se gavent littéralement de féculents de toutes sortes et apaisent leur appétit avec ce dont elles disposent, c'est-à-dire du pain, des pommes de terre, des légumes secs, des carottes, des navets, des choux, aliments extrêmement pauvres pour la plupart en lipides et en protides, qu'elles ne consomment dès lors qu'en quantité restreinte. D'où le déséquilibre, d'où le trouble métabolique et l'obésité. La part qui revient dans ces états aux perturbations endocriniennes est au début surtout très accessoire, et il suffit de corriger le déséquilibre alimentaire en obtenant des malades d'absorber moins de féculents, de faire un plus large usage du fromage maigre, des légumes verts et d'augmenter si possible leur ration de viande, pour obtenir d'étonnantes cures de ces obésités.

Dans un ardent plaidoyer, Ph. Encausse (*Presse méd.*, 5 juin 1943, n° 21, p. 299) tente de démontrer que la pratique des sports et de l'éducation physique en période de restrictions alimentaires ne peut avoir sur la santé et le développement corporel de la jeunesse qu'une excellente influence. Nous admettrions très volontiers le point de vue de l'auteur si nous avions la certitude que nos jeunes gens, quand ils pénètrent dans la salle de gymnastique ou sur le stade, n'ont ni le ventre creux, ni l'estomac rempli d'eau et de pommes de terre, à l'exclusion de viande et de matières grasses.

Il faut, bien entendu, se garder de surcharger actuellement les programmes scolaires ; mais il reste à démontrer que le régime de l'air pur et l'eau fraîche agrémenté de courses à pied remplace une ration alimentaire globalement déficitaire et déséquilibrée.

La tuberculose. — Ameuille, Fauvet et Renault (*Paris médical*, 10 février 1944, p. 26) passent en revue les modifications anatomo-cliniques subies par les maladies tuberculeuses dans les quatre dernières années. Ils estiment que, de septembre 1939 à la fin de 1940, la fréquence et l'aspect de la tuberculose n'ont pas subi de changements notables. Dans les deux années qui ont suivi, la recrudescence de la maladie a été manifeste, et sa gravité très accrue s'affirma par le grand nombre de rechutes, de récidives de lésions jusque-là stabilisées ou apparemment éteintes, par la grande fréquence de formes véritablement malignes : primo-infections sévères, méningites, granulies, pneumonies caséeuses, ces dernières notamment étaient devenues d'observation courante. De même, la tuberculose extra-pulmonaire avait, dans ses localisations séreuses et ganglionnaires, subi, surtout chez l'adulte et le vieillard, une importante recrudescence. Les auteurs admettent que, si depuis quinze mois la tuberculose n'a rien perdu de sa gravité, elle a modifié son aspect. Banales dans leurs attributs radiologiques, les formes actuelles brûlent des étapes dans leur évolution extrêmement rapide, cependant que granulies et pneumonies caséeuses se font plus rares. Ameuille et ses collaborateurs rendent la sous-alimentation, la condition quasi famélique de ces sujets responsables au premier chef de ces tuberculoses qu'ils désignent sous le terme de « tuberculose des affamés ». « Il a suffi, concluent-ils avec un peu d'amertume, d'un changement dans les conditions d'existence pour qu'en quelques mois l'arme-

ment antituberculeux, sans rien perdre de son activité, perde beaucoup de son efficacité. Nous devons trouver là non une raison de découragement, mais une leçon de modestie. »

Mais l'accord n'est pas réalisé sur les liens de causalité qui unissent sous-alimentation et tuberculose. P. Bourgeois-Fourestier et Mlle della Torre (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 14 janvier 1944), étudiant les variations de la tuberculose en fonction de l'âge et de la ration alimentaire, font valoir que la catégorie E, qui n'a pas de déficit alimentaire, n'est pas victime d'une augmentation de la tuberculose pulmonaire, à l'inverse de toutes les autres catégories, qui sont sous-alimentées. Ils soulignent aussi la notion de l'augmentation plus marquée chez les travailleurs de force.

Bariéty, Legard, Passa et Barrabe (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 23 mai 1943) estiment que la recrudescence des polysérites et des rechutes pleurales tardives dans la période actuelle est réelle ; mais ils signalent la difficulté des études nutritionnelles et insistent sur la nécessité d'étudier activement les conditions de vie et de contamination des malades dans l'élaboration des statistiques en cette matière.

Selon Bachet et Marche (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 26 février 1943), le pourcentage des épanchements pleuraux séro-fibrineux est très élevé chez les dénutris œdémateux atteints de tuberculose pulmonaire. Ils ont noté que ces épanchements à type d'exsudat surviennent souvent à l'occasion d'une poussée œdémateuse et persistent après la fonte des œdèmes. Ils incriminent le trouble du métabolisme de l'eau, qui existe toujours chez les dénutris à l'origine de cette anormale fréquence des épanchements pleuraux. L'opinion de P. Bourgeois-Vie et Bellin (*Société médicale hôpitaux de Paris*, 11 juin 1943) est que, malgré l'amélioration apportée au régime des malades de l'hôpital psychiatrique de Maison-Blanche, la mortalité par tuberculose s'est accrue, bien que les accidents de famine soient en régression. Pour ces auteurs, les infiltrations nodulaires diffuses subfébriles rapidement extensives et mortelles représentent les formes les plus fréquentes de la tuberculose de famine. Ils estiment que les épanchements séro-fibrineux dans les formes graves sont rares, peu abondants et immédiatement suivis d'un essaimage nodulaire bilatéral; il en serait de même des formes cavitaires.

Œdèmes et cachexies alimentaires. — Poursuivant leurs recherches sur les œdèmes de dénutrition, Gounelle, Bachet et Marche (*Presse méd.*, n° 38, 9 octobre 1943, p. 558) rapportent l'observation quasi expérimentale d'un malade affecté d'œdème de dénutrition chez lequel ils mirent en évidence de la manière la plus flagrante le rôle prépondérant et quasi exclusif de la carence protidique dans la genèse de l'œdème. Gounelle (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 15 octobre 1943) affirme que l'œdème par carence alimentaire reconnaît comme cause déterminante la carence protidique. La carence lipidique, l'état de chloruration, l'orthostatisme, la masse hydrique ingérée sont des facteurs seconds. L'âge, le sexe et les tares vasculaires sont des causes prédisposantes, mais accessoires. Le traitement de cet œdème doit s'inspirer de ces données. Justin-Besançon (*Ibid.*) accorde au terrain un rôle important et souligne la part qui revient au déséquilibre alimentaire. Poumeau-Delille (*Ibid.*) attribue à la carence protidique une action déclenchante et souligne sa mauvaise influence sur le système endocrinien.

M. P. et Mlle C. Chatagnon (*Soc. médico-psych.*, 10 mai 1943), étudiant la résistance des cachexies au régime alimentaire, distinguent les cachexies qui se développent chez des sujets antérieurement sains de celles qui frappent les psychopathes anorexiques. Les premières, longtemps curables, ne deviennent irréversibles qu'à un stade proche de l'exitus. Les secondes atteignent très rapidement la phase d'irréversibilité, ce qui, pour les auteurs, s'expliquerait par une déficience polyviscérale ou endocrinienne, sous la dépendance d'un trouble fonctionnel du système cérébral régulateur.

Rimbaud, Serre et Vedel (*Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 4 juin 1943) mettent en valeur le retentissement réciproque du déséquilibre alimentaire et de la maladie associée chez les cardiaques, les hépatiques, les rénaux et au cours des infections aiguës. Ainsi se créent, dans la période actuelle, des formes cliniques nouvelles dont le traitement s'en trouve probablement compliqué et le pronostic aggravé.

Les ostéopathies de famine. — De nombreux travaux leur ont été consacrés cette année encore. Les publications de Maurice Debray, Mlle Provendier et Granier (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 16 avril 1943), de Boquieu et Bureau (*Ibid.*), de de Sèze, Kyckervaert, Monnié et Labey, de de Sèze et Monnié, de de Gennes (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 13 novembre 1943) ont été pour les auteurs l'occasion de préciser les rapports qui existent entre le syndrome dit de Milkman et les ostéopathies de carence, de réaffirmer la réalité de la carence vitaminique D et du trouble du métabolisme calcique qui sont à leur origine, d'insister enfin sur la remarquable efficacité du traitement calcique et vitaminique à doses massives. Une des malades de de Sèze présentait une variété assez particulière d'ostéopathie de famine, en ce sens que les images radiographiques du squelette étaient celles d'une ostéose fibro-kystique de Recklinghausen. La détermination du bilan calcique permit de rectifier ce diagnostic, et la malade guérit grâce au traitement vitamine D-calcium. L'auteur définit, à propos de cette observation, la genèse du processus d'hyperparathyroïdie réactionnelle, secondaire à une carence calcique primitive, aboutissant secondairement à l'ostéose fibro-kystique, qui guérit finalement sous l'influence du traitement calcique.

A. Guillemin (*Société médicale de Nancy*, 10 mars 1943) met l'accent sur l'actuelle fragilité osseuse qui est à l'origine d'un nombre accru de fractures. Ces fractures, bien traitées, se compliquent peu; elles se consolident dans les délais habituels et n'ont pas de tendance marquée à la pseudarthrose. Guillemin estime que cette fragilité osseuse est davantage le fait d'une carence d'apports calciques que d'un trouble endocrinien.

Les hypoglycémies de famine. — Bien étudiées par Lhermitte et Sigwald, par Bachet dans sa thèse, nous en avons souligné tout l'intérêt dans notre revue annuelle de l'année dernière. Elles n'ont rien perdu de leur actualité. Levrat et Mme Roche (*Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 10 février 1943) passent en revue leurs principales formes cliniques ; ils en soulignent la plus grande fréquence chez l'homme amaigri, mais non nécessairement cachectique. Ils invoquent dans leur genèse des troubles mal connus de la régulation glycémique en association avec la sous-alimentation. Josserand, Vachon et Moindrot (*Ibid.*) rappellent l'existence d'états hypoglycémiques irréversibles et les rapprochent de la dénutrition irréversible du nourrisson athrepsique et de certaines avitaminoses également irréductibles.

La formule sanguine actuelle. — Nous avons analysé dans notre revue de l'année passée les communications de Fiessinger, Tiffeneau et Trémolières à la Société médicale des hôpitaux, de Marchal, Rouanet et Deprez, de Poumailloux, de Tara consacrées à l'étude des anémies par carence alimentaire. Peu de travaux nouveaux sont venus s'y ajouter en France. Bourret, Picard, Peillard et Maillefaud, étudiant les variations actuelles de l'hémogramme du sujet sain, reconnaissent une légère tendance à l'anémie, à l'hyperchromie et à la monocytose. Dans l'ensemble, les modifications retrou-

vées par les auteurs, hormis la monocytose, qui peut atteindre 25 ou 30 p. 100, sont insignifiantes.

Les aménorrhées de guerre. — Ces aménorrhées, qui s'avèrent de plus en plus fréquentes et qui frappent les femmes de toutes les classes sociales, ont fait l'objet de plusieurs communications aux Journées gynécologiques de Paris (26-27 juin 1943). C. Béclère, analysant l'étiologie de ces aménorrhées du temps de guerre, estime que les nombreuses causes que l'on a invoquées : insuffisance alimentaire, changement de climat, froid, émotions, troubles affectifs et sexuels, n'ont de prise que sur des terrains prédisposés frappés de syndrome hyper- ou hypo-hormonal. Chez les femmes normales, ces aménorrhées seraient rares, alors qu'elles sont fréquentes chez les habituées des troubles menstruels.

G. Laroche et Bompart ont constaté dans certains milieux particulièrement carencés un retard d'une année environ dans l'évolution pubertaire. Le pronostic immédiat et lointain des aménorrhées de guerre demeure selon eux favorable dans l'ensemble ; mais ils insistent sur le danger que peut représenter chez ces femmes une sous-alimentation prolongée. Pancot attribue à l'incarcération le syndrome aménorrhéique qui se développa du premier au troisième mois de leur emprisonnement chez 32 sur 61 femmes syphilitiques qu'il eut l'occasion d'étudier. Milian (*Paris médical*, n° 1, 19 janvier 1944) rappelle à Pancot qu'il a montré, il y a longtemps déjà, le rôle de la syphilis secondaire dans la production de l'aménorrhée. Selon Milian, le traitement antisyphilitique ramène rapidement le cours des règles.

Syndromes divers. — L'*insuffisance cardiaque* peut reconnaître pour cause l'insuffisance alimentaire. Le fait est probablement assez rare et jusqu'ici assez peu étudié en clinique humaine. Charles Richet, Lesueur et Duhamel (*Paris médical*, n° 33, 4 septembre 1943, p. 482) rapportent neuf observations d'asystolie dans lesquelles ils estiment importante sinon prépondérante la part qui revient à l'hypo-alimentation dont souffraient ces malades dans la genèse de leur asystolie.

Un cas de mélanose de guerre (maladie de Riehl) est publié par Defos et Carrot (*Société médicale des hôpitaux*, 25 juin 1943), qui insistent sur la pigmentation diffuse de la face apparue en captivité, ayant à la lisière du cuir chevelu l'aspect réticulé de la mélanose de Riehl et associée à une hyperpigmentation rétinienne du tatouage en noir des ostiums folliculaires des phalanges, une porphyrinurie à 1 600 γ, un taux normal de vitamines P-P et C dans les urines.

Sous l'influence du régime alimentaire et de l'amide nicotinique, une rapide guérison fut obtenue.

L'*oxalurie* semble, en ces temps de restrictions alimentaires, extrêmement fréquente. Loeper (*Académie de médecine*, 1er juin 1943) l'attribue à l'excès de notre alimentation végétale et hydrocarbonée. Il propose de la traiter par la restriction des hydrates de carbone, l'administration per orale d'amylo-diastase et d'extrait pancréatique, l'alcalinisation de l'intestin par l'oxalate de chaux, et la prise, pour exciter les sécrétions hépatiques, de cholérétiques et de vitamines B_2 et P-P.

LE TEST INSULINE-GLUCOSE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

PAR

R. BOULIN et P. RAMBERT

Pour apprécier la sensibilité d'un diabétique à l'insuline, la comparaison des ingesta hydrocarbonés à la dose d'insuline nécessaire pour réduire la glycosurie et ramener la glycémie à la normale ne fournit qu'une approximation grossière. L'accroissement des besoins de l'organisme en insuline n'implique pas nécessairement une diminution du pouvoir hypoglycémiant de cette hormone, car il peut être lié à la réduction de la sécrétion endogène de l'insuline, c'est-à-dire à l'aggravation du diabète. *L'épreuve de l'hypoglycémie provoquée* par l'injection intraveineuse d'insuline, proposée par Thayssen et par Radoslaw, réglée par Sendrail et par Marcel Labre, Escalier et Ubry, a confirmé ce fait : chez certains diabétiques, dont le traitement requiert des doses élevées d'insuline, elle peut montrer cependant un abaissement normal de la glycémie tant en valeur absolue que par rapport au taux initial. Cette épreuve constitue le procédé de choix pour l'étude de la sensibilité d'un diabétique à l'insuline.

Nous possédons donc deux méthodes de technique simple et d'interprétation aisée pour étudier en clinique la fonction glycorégulatrice : l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire et l'épreuve de l'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline. Il semblait intéressant de combiner ces deux méthodes et de préciser le comportement de la glycémie *après injection intraveineuse d'insuline et absorption simultanée de glucose.* C'est ce qui a été réalisé depuis 1934 chez de nombreux diabétiques et chez l'animal dépancréaté par Himsworth et ses collaborateurs (1). Nous nous sommes proposé d'appliquer cette nouvelle épreuve, dénommée *insuline-glucose test*, à l'étude de quelques diabétiques et de comparer ses résultats à ceux fournis par l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique.

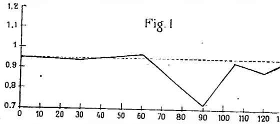
I. Technique. — Nous avons adopté la technique d'Himsworth : après avoir établi la glycémie initiale par deux prélèvements, on injecte dans une veine du bras 5 unités d'insuline par mètre carré de surface corporelle. Aussitôt le malade absorbe 30 grammes de glucose par mètre carré de surface. Des prises de sang sont faites en série, le dosage de la glycémie est effectué par la méthode de Bang.

II. Résultats. — Les résultats que nous avons obtenus confirment les données établies par Himsworth. Il distingue, selon l'aspect de la courbe obtenue pendant la première heure, deux types de réponse :

1° *Dans un premier groupe de faits, on n'observe pas d'hyperglycémie post-prandiale* : le taux de la glycémie ne varie pas sensiblement et sa représentation graphique est une droite, une « courbe » plate. Si l'observation est poursuivie au delà d'une heure, la glycémie s'abaisse au-dessous du niveau initial. L'action de l'insuline est immédiate et compense l'hyperglycémie qui aurait été normalement provoquée par l'ingestion isolée du glucose. Dans quelques cas, cependant, on note une très légère élévation de la glycémie (de 0,10 à 0,20).

La courbe I constitue un exemple typique de ce mode de réaction. Elle concerne un diabète sans dénutrition. (Mme Marc..., glycémies : 9 heures : 1,05 ; 9 h. 30 : 1,04 ; 10 heures : 1,07 ; 10 h. 30 : 0,73 ; 10 h. 45 : 0,93 ;

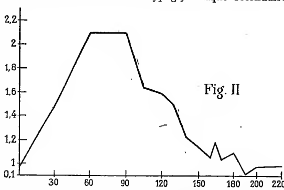
11 heures : 0,89 ; 11 h. 10 : 1,04. La flèche d'hypoglycémie atteint 0,32, l'abaissement de la glycémie 30 p. 100.)



2° *Dans un second groupe de faits, l'insuline semble sans action et n'empêche pas la production d'une hyperglycémie post-prandiale* plus ou moins intense et plus ou moins prolongée (courbes II et III).

Si l'épreuve est poursuivie pendant trois heures, ainsi que nous l'avons fait, deux variétés de réponse peuvent être distinguées :

a. *La première variété est caractérisée par l'intensité de la réaction hyperglycémique,* qui persiste pendant toute la durée de l'épreuve *et n'est pas suivie d'hypoglycémie.* Cette absence de réaction hypoglycémique secondaire



peut être attribuée à une inexcitabilité de la sécrétion pancréatique par son stimulus physiologique normal : l'hyperglycémie. En fait, les courbes de ce type correspondent à des diabètes d'évolution grave. La courbe II concerne un diabète bronzé qui devait succomber au bout de quelques mois. (M. Le D... : 9 heures : 0,96 ; 9 h. 30 : 1,47 ; 10 heures : 2,10 ; 10 h. 30 : 2,10 ; 10 h. 45 : 1,64 ; 11 heures : 1,59 ; 11 h. 40 : 1,06 ; 11 h. 45 : 1,17 ; 11 h. 50 : 1,04 ; 12 heures : 1,10 ; 12 h. 10 : 0,92 ; 12 h. 20 : 0,98. La flèche d'hyperglycémie atteignait 1,14.)

En voici un autre exemple typique : Mlle Berg...,

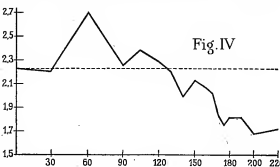
Fig. III
4,1
3,9
3,7
3,5
3,3
3,1
30 60 90 120 150 180 200 220

acromégalie et diabète ; glycémies : 9 heures : 2,05 ; 9 h. 30 : 2,96 ; 10 heures : 2,94 ; 10 h. 30 : 2,71 ; 11 heures : 2,62 ; 11 h. 20 : 2,53 ; 11 h. 30 : 2,38 ; 11 h. 50 : 2,11 ; 12 heures : 1,95 ; 12 h. 10 : 2 grammes.

b. *La seconde variété s'individualise par une durée et une intensité moindres de la phase hyperglycémique, et par l'apparition d'une phase d'hypoglycémie secondaire plus ou moins accusée.*

Les courbes III et IV représentent deux exemples typiques de ce mode réactionnel. La courbe III concerne un diabète acidosique. (Mme Soph..., glycémies : 9 heures : 3,47 ; 9 h. 30 : 3,97 ; 10 heures : 4,06 ; 10 h. 30 : 3,79 ; 10 h. 45 : 3,46 ; 11 heures : 3,41 ; 11 h. 20 : 3,12 ; 11 h. 30 : 3,13 ; 12 h. 20 : 3,28 ; flèche d'hyperglycémie : 0,59, durée 1 h. 45 ; flèche d'hypoglycémie : 0,45.)

La courbe IV concerne une cirrhose bronzée. (M. Jeg..., glycémies : 9 heures : 2,23 ; 9 h. 30 : 2,22 ; 10 heures :



2,69 ; 10 h. 30 : 2,26 ; 10 h. 45 : 2,38 ; 11 heures : 2,28 ; 11 h. 20 : 2 ; 11 h. 30 : 2,13 ; 11 h. 55 : 1,75 ; 12 heures : 1,81 ; 12 h. 30 : 1,58 ; chez ce malade, la poussée hyperglycémique est retardée, n'apparaissant qu'après une demi-heure ; la flèche d'hyperglycémie n'atteint que 0,46 ; la durée de l'hyperglycémie est de 1 h. 40 ; la flèche d'hypoglycémie est de 0,48 ; l'abaissement maximum de 21 p. 100.)

Himsworth avait d'ailleurs noté que, si l'épreuve est prolongée chez les malades du groupe II, on pouvait noter une hypoglycémie tardive, et que dans ces cas la courbe tendait à se rapprocher de celle obtenue chez les malades du premier groupe. Il concluait à un simple retard dans l'action de l'insuline injectée lors de l'épreuve. Il semble bien plus rationnel de l'interpréter comme le témoin de la sécrétion d'insuline endogène consécutive à l'élévation du taux du sucre sanguin, comme le fait s'observe d'ailleurs dans l'épreuve classique d'hyperglycémie alimentaire.

III. Interprétation des résultats et comparaison avec l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline. — Le premier type de réponse obtenu au cours de l'épreuve combinée insuline-glycose est caractérisé par une « courbe plate » sans flèche d'hyperglycémie ; il correspond aux diabétiques insulino-sensibles, chez lesquels l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline détermine une chute de la glycémie atteignant 50 à 65 p. 100 du taux initial. Les sujets sains, comme nous l'avons vérifié, présentent une courbe de ce type.

Le deuxième type de réponse est au contraire caractérisé par l'existence d'une poussée hyperglycémique dont la flèche, la durée et l'aire sont plus ou moins grandes. Elles correspondent aux diabétiques insulino-résistants.

Grâce à une étude suffisamment prolongée de la glycémie, nous avons pu individualiser deux variétés. La première est caractérisée par une hyperglycémie élevée et durable (très voisine de celle obtenue par l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire classique) et par l'absence de phase hypoglycémique secondaire. Elle correspond

à des malades très peu sensibles à l'insuline. Les deux malades que nous avons pris pour exemple ne présentaient à l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique simple que des abaissements de 10 et 12 p. 100. La seconde variété s'individualise par une hyperglycémie modérée (moindre que celle provoquée par l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire classique) et par l'existence d'une hypoglycémie secondaire : la sensibilité à l'insuline est simplement diminuée, l'insulino-résistance relative. Les abaissements de la glycémie après injection d'insuline sans absorption de glucose atteignaient 48 p. 100 chez le malade de la courbe III, 38 p. 100 chez celui de la courbe IV.

IV. Valeur de la méthode. — Le test d'Himsworth est *purement qualitatif* : il se juge sur l'existence ou l'absence de poussée hyperglycémique pendant la première heure. Une élévation de la glycémie supérieure à 0,20 traduirait une diminution de la sensibilité à l'insuline. La flèche d'hyperglycémie est d'autant plus haute que l'insuline semble moins active, mais ses résultats ne peuvent pas s'exprimer par des chiffres précis et aisément comparables. Elle constitue donc une méthode d'exploration de la sensibilité à l'insuline inférieure en pratique à l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique simple.

Certes, la comparaison des courbes II, III, IV, I permet aisément d'apprécier la gravité décroissante de ces cas, mais il existe entre ces divers types de très nombreux aspects intermédiaires, et ni la mesure de l'aire d'hyperglycémie, ni l'intensité de l'hypoglycémie secondaire ne permettent une mesure simple.

L'insuline-glucose test n'apporte pas de faits nouveaux ; ses résultats concordent, chez tous les malades que nous avons examinés, avec ceux de l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique simple, et cette nouvelle méthode ne paraît pas susceptible de contribuer à l'identification clinique des diverses variétés pathogéniques du diabète. Nous ne pouvons suivre Himsworth et ses collaborateurs dans leurs considérations physio-pathologiques. Ils admettent que les sujets insulino-sensibles présentent un diabète par défaut de production d'insuline — que les sujets insulino-résistants sont diabétiques parce que leur insuline est inactivée par une substance d'origine hypophysaire. Certes, Himsworth a observé des courbes du type insulino-résistant chez les acromégales et au cours du syndrome de Cushing. De même, nous avons noté un aspect analogue chez une acromégale très fortement insulino-résistante (abaissement de 10 p. 100 à l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique). Il a observé, sous l'influence de la radiothérapie hypophysaire, le passage du type insulino-résistant au type insulino-sensible et, au contraire, l'apparition d'insulino-résistance à la suite d'injections d'extrait total de l'hypophyse antérieure. Par contre, nous avons surtout observé des courbes de ce type dans le diabète bronzé, où l'importance des lésions pancréatiques rend peu vraisemblable une origine hypophysaire, et il nous paraît prématuré de transposer ces données physiologiques sur le terrain clinique. Ces faits, malgré leur intérêt, ne nous semblent pas résoudre le problème de l'origine hypophysaire de l'insulino-résistance et permettent moins encore de distinguer en pratique les diabètes par hyperfonctionnement pituitaire des diabètes par déficit pancréatique.

Résumé. — L'étude de l'action combinée d'une injection intraveineuse d'insuline et de l'ingestion de glucose est une méthode intéressante d'exploration de la fonction glyco-régulatrice : chez les sujets normaux et les diabétiques sensibles à l'insuline, elle montre une courbe glycémique plate suivie d'hypoglycémie ; chez les sujets résistants à l'insuline, on observe au contraire une flèche d'hyperglycémie d'autant plus élevée et durable que l'insulino-résistance est plus grande. Les résultats de cette épreuve sont analogues à ceux obtenus par la seule injection intraveineuse d'insuline. Ils lui sont inférieurs en pratique, car ils ne se prêtent pas à une comparaison aisée. L'épreuve d'hypoglycémie provoquée reste, par sa simplicité et sa précision, l'épreuve de choix. L'insuline-glucose test ne semble pas susceptible d'apporter une contribution importante au problème de la dissociation pathogénique du diabète en clinique.

Bibliographie.

1. HIMSWORTH, *British Med. Journal*, p. 719, 1940 ; *Lancet*, 1, 127, 1936 ; 2, 171, 1939.
2. HIMSWORTH et KERR, *Clinical Sciences*, 4 janvier 1939.

LES HYPOGLYCÉMIES SPONTANÉES D'ORIGINE PANCRÉATIQUE

PAR

Paul RAMBERT

La description de l'hypoglycémie spontanée d'origine pancréatique a suivi de peu la découverte de l'insuline. Dès 1924, Harris envisageait le rôle de l'hypersécrétion langerhansienne dans trois cas d'hypoglycémie, et Parker et Finley signalaient l'analogie entre certaines manifestations nerveuses, cédant à l'absorption de glucose, et les accidents observés au cours du traitement par l'insuline. En 1927, Wilder, Allen, Power et Robertson établirent la réalité de l'hyperinsulinisme : lors d'une laparotomie exploratrice, chez un médecin présentant des accidents sévères et répétés, et dont la glycémie descendit jusqu'à 0,25, ils constatèrent un carcinome langerhansien avec métastase hépatique ; les extraits de cette métastase avaient la même action que l'insuline. En 1929, Howland, Campbell, Maltby et Robinson confirmèrent l'existence de ce syndrome, l'ablation d'un carcinome fit disparaître les accidents cliniques et ramena la glycémie à la normale ; dix ans après, la guérison persistait. La coexistence d'un syndrome d'hyperfonctionnement et d'une tumeur maligne constitue un fait exceptionnel. Le rôle des adénomes fut établi dès 1928 par les constatations *post mortem* de Talhimer et Murphy, de Mac Clure et Norris, que confirmèrent en 1931 les exérèses, suivies de guérison définitive, pratiquées par Carr, Parker, Grove, Fisher et Larrimore, et par Womack, Gnagi et Graham. A la suite de Finney et Finney, la résection plus ou moins étendue du pancréas fut appliquée avec des succès divers en l'absence de tumeur décelable ; dans quelques cas, la partie réséquée présentait une hypertrophie des îlots de Langerhans (Simon, Mac Gaughan et Broun. Depuis 1927, les observations se sont multipliées, elles dépassent la centaine et ont donné lieu aux études d'ensemble de Sigwald, Harris, Wilder, Wauchope, Labbé et Boulin, et plus récemment par Whipple (1) et Wilder (2).

La connaissance anatomique des tumeurs langerhansiennes avait d'ailleurs précédé l'isolement du syndrome clinique. Nicholls, en 1902, Morse, Cecil, Lang avaient décrit les adénomes, mais ces constatations restaient peu nombreuses, et en 1926 Warren ne parvenait à grouper que 20 cas, dont 4 personnels. Il est très difficile d'apprécier la fréquence réelle de ces tumeurs. Wilder remarque que les constatations anatomiques sont deux fois moins nombreuses que les découvertes opératoires, mais en réalité, de même qu'il existe des syndromes hypoglycémiques sans tumeur, une tumeur langerhansienne peut rester latente. Robinson estime qu'il n'existe des manifestations cliniques que dans 20 p. 100 des cas. Sur 4 010 autopsies de Pappenheimer, Wolf constate 5 adénomes, et Robinson estime leur fréquence à 1 p. 1 000. Le fait que Whipple ait pu observer 12 cas, Rynearson 4 et Robinson 5 semble indiquer qu'elles sont moins exceptionnelles qu'on ne l'admet généralement.

Elles semblent plus fréquentes chez l'homme (43) que chez la femme (27) ; elles ont été observées entre sept et soixante ans, avec un net maximum de fréquence entre trente et cinquante ans (38 sur 69).

***

Les *hypoglycémes spontanées* se révèlent par des troubles variés, groupés en accès, parfois peu caractéristiques. Trois faits permettent d'en suspecter la nature, que confirmera la mesure de la glycémie : *leur horaire*, ils surviennent *en période de jeûne relatif*, avant les repas, la nuit, à l'occasion de la suppression d'un repas ; *le rôle déclenchant d'un effort musculaire* inhabituel ; *la sédation des troubles* souvent notée par les malades *par la prise d'aliments sucrés*.

Ces accidents évoluent habituellement de façon progressive, passant par *les trois stades d'hypoglycémie légère, moyenne* et *grave*. Parfois cependant on peut observer presque d'emblée des accidents convulsifs ou un coma. Chez une malade de Cragg, la nature du coma ne fut reconnue qu'au bout de trente heures, lorsque le médecin, « pour soutenir la malade », lui fit du sérum glucosé, qui la réveilla en quelques minutes.

Dans sa forme légère, l'hypoglycémie se traduit par une fatigue anormale pouvant aller jusqu'à la torpeur, une parésie passagère, une gêne de la parole, une lenteur des idées. La *sensation de faim* est très évocatrice, elle peut s'accompagner de vive douleur épigastrique, de tremblement, de sueur avec chaleur de la face et extrémités froides. La pâleur du visage, la céphalée avec vertige peuvent s'accompagner de troubles du caractère, en particulier d'excitabilité et d'émotivité excessive. Tous ces accidents cèdent à l'absorption de sucre.

La forme moyenne est caractérisée par l'exagération des signes précédents, asthénie, faim, sueurs et troubles vaso-moteurs, auxquels s'associent des crampes, des secousses musculaires, des mouvements convulsifs et souvent des parésies transitoires et systématisées. Ces attaques, pendant lesquelles le malade hébété ne peut s'exprimer ou au contraire s'agite, rit ou pleure, sont suivies d'amnésie. Ces accidents cèdent encore à l'administration de glucose en quelques minutes.

L'*hypoglycémie* grave est en général l'aboutissant des formes précédentes ; elle s'installe de façon progressive ou par poussées. Elle est caractérisée par la prédominance des accidents nerveux qui, par leur répétition, parfois biquotidienne, vont entraîner des séquelles définitives liées à des lésions nerveuses irréversibles.

Les *convulsions* peuvent se grouper en état de mal épileptique. Les *comas* flaccides, avec parfois signes discrets d'irritation pyramidale, peuvent s'accompagner de signes en foyer. Les *troubles psychiques sont au premier plan* et revêtent une grande variété d'aspect : délire plus ou moins systématisé, agitation maniaque, confusion mentale, hallucination. Si le sérum glucosé hypertonique fait céder ces troubles, leur répétition laisse un état de déficit intellectuel, parfois des troubles psychiques, dont l'évolution peut se poursuivre même après disparition de l'hypoglycémie. Nombre de ces malades ont été considérés comme atteints d'affections neurologiques, en particulier d'épilepsie, avant que la nature de leurs accidents ne soit établie.

Les conditions d'apparition amèneront à mesurer *la glycémie*. Elle va révéler soit une hypoglycémie légère à 0,70, soit une hypoglycémie franche autour de 0,50, parfois même des chiffres très bas, inférieurs à 0,30. Si, dans l'ensemble, il y a un parallélisme grossier entre le taux du sucre sanguin et la gravité des accidents cliniques, des accidents du même type peuvent apparaître pour des degrés d'hypoglycémie très variables, chez un même malade. De même, très souvent, on constatera un taux de glycémie très abaissé sans manifestations cliniques, alors que celles-ci ont pu apparaître pour des chutes moins intenses.

Cette hypoglycémie devient permanente ; elle persiste en dehors des accidents, et les mesures répétées de la glycémie effectuées dans la journée montrent, en général, un *abaissement progressif du matin au soir*, à peine modifié par les repas.

L'*étude de la fonction glyco-régulatrice* fournit des données souvent imprévues. L'*épreuve de l'hyperglycémie alimentaire* ne montre parfois qu'une ascension discrète à peine ébauchée, mais assez souvent, comme dans certaines observations de Robinson, de Whipple, une réponse paradoxale du type paradiabétique ou même franchement diabétique, avec glycosurie passagère. La phase d'hypoglycémie secondaire fait parfois défaut (Bickel), elle est dans d'autres cas exagérée. L'injection intraveineuse de glucose détermine une hypoglycémie secondaire plus marquée et plus durable que chez le sujet normal (J. Weil). L'*adrénaline* déclenche une élévation nette de la glycémie. L'extrait antérieur d'hypophyse a une action variable.

L'*épreuve de l'hypoglycémie provoquée par l'injection intraveineuse d'insuline* a rarement été faite. Pratiquée lorsque la glycémie initiale n'est pas trop basse, elle ne déclencherait pas les accidents redoutables observés au cours de la maladie d'Addison et ne montrerait pas une sensibilité accrue à l'insuline, parfois même celle-ci serait diminuée (Bickel). De petites doses d'insuline sous la peau suffisent, cependant, à déclencher des accidents cliniques (Robinson). Signalons que, chez un de ses malades, Leriche a observé des accidents hypoglycémiques immédiats après anesthésie du splanchnique gauche.

L'explication de ces réponses atypiques doit être recherchée dans l'*indépendance plus ou moins complète de la sécrétion tumorale* vis-à-vis des mécanismes normaux de la fonction glyco-régulatrice. Des cas anatomiquement comparables peuvent donner des réponses différentes, et il semble prématuré de vouloir établir des modalités propres soit aux tumeurs, soit à l'hyperinsulinisme purement fonctionnel, soit même à l'hyper-

insulinisme en général, en raison de l'insuffisance des documents biologiques actuellement utilisables.

Ni l'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine, ni le transit duodénal ne révèlent d'anomalies.

La nature hypoglycémique des accidents établie, il importe d'éliminer *les hypoglycémies d'autre nature.* La carence du système hyperglycémiant peut expliquer certains états hypoglycémiques permanents, ainsi qu'une atteinte profonde du foie.

Les *hypoglycémies d'origine hépatique* sont aisément reconnues en raison du contexte clinique ; il en est de même dans la plupart des cas d'origine *surrénale* ou *thyroïdienne.* Elles sont le plus souvent de simples constatations biologiques et ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de manifestations cliniques. Signalons que la constatation d'un goitre, par exemple, n'implique pas nécessairement l'origine thyroïdienne de l'hypoglycémie : une malade de Robinson était à la fois porteuse d'un goitre et d'un adénome langerhansien.

Les *hypoglycémies d'origine hypophysaire* peuvent s'accompagner soit de signes endocriniens qui permettent d'en suspecter la nature, soit de modifications du champ visuel ou de la selle turcique, qui devront être recherchées devant tout syndrome hypoglycémique. On a envisagé l'existence de formes isolées dont la réalité est encore discutable et l'identification aléatoire. Bickel insiste sur la valeur de l'exploration fonctionnelle de la glyco-régulation. L'hyperglycémie alimentaire ne montrerait qu'une ascension modérée suivie d'hypoglycémie intense pouvant entraîner des accidents cliniques, mais ces caractères ont pu être observés dans d'authentiques tumeurs langerhansiennes. Il insiste également sur l'hypersensibilité de ces malades à l'insuline.

En fait, l'aggravation progressive des troubles et l'impossibilité de corriger l'hypoglycémie par le régime feront préconiser une intervention exploratrice. Peut-être certains cas sans tumeur, traités mais non améliorés par la résection d'une partie du pancréas, relèvent-ils d'un déficit pituitaire, mais aucune lésion hypophysaire n'a été signalée à l'autopsie de ces cas, et les essais de traitement par les extraits de lobe antérieur ont été infructueux.

L'impossibilité d'établir avec certitude, en clinique, le mécanisme d'une hypoglycémie conduit à essayer un *traitement purement médical.* Il se propose deux buts : juguler les accidents, en prévenir le retour.

Le traitement médical connaît les mêmes succès éclatants dans *la cure des accidents spontanés* que dans celle des accidents du traitement insulinique. Selon leur gravité, on aura recours soit aux aliments riches en hydrates de carbone (fruits, boissons sucrées), soit au sucre en morceaux ou en sirop, soit aux injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, aidées au besoin par l'injection sous-cutanée d'adrénaline. Mais une dose trop forte peut déclencher de nouveaux accidents par stimulation de la sécrétion pancréatique. Une dose trop faible n'a qu'une action transitoire, et les accidents peuvent réapparaître (comme chez les diabétiques traités par l'insuline-protamine-zinc). Il existe cependant des cas où, à la longue, les injections même répétées de glucose restent sans action sur le coma (Robinson), et très souvent des séquelles nerveuses ou psychiques persisteront.

Le *traitement de fond* est de conduite délicate, ses succès ne sont le plus souvent que passagers; ils seraient plus durables dans l'hyperinsulinisme fonctionnel que dans les formes tumorales. Une adaptation incessante des doses est nécessaire. Deux écueils doivent être évités : donner des doses trop fortes d'hydrate de carbone, qui risquent de provoquer une *hypoglycémie réactionnelle* ; déterminer par la suralimentation une véritable *obésité insulinienne* (analogue à celle observée dans certains diabètes infantiles traités par l'insuline), elle peut être considérable et atteindre 50 kilogrammes en quelques mois ; elle constituera, le cas échéant, une difficulté opératoire signalée par tous les chirurgiens. En pratique, les hydrates de carbone seront répartis en petits repas, aussi rapprochés que le nécessitera la fréquence des malaises ; des repas nocturnes seront prescrits. C'est ainsi qu'un malade de Robinson était obligé, en dehors des repas normaux, de prendre 20 grammes de sucre toutes les heures et demie le jour, toutes les deux heures la nuit, pour éviter l'apparition d'un coma.

Ces difficultés ont fait proposer certains régimes en apparence paradoxaux : régimes riches en graisse et relativement pauvres en hydrates de carbone (Clark et Green, Bickel), régimes riches en protides (Cohn), voire même injection de petites doses d'insuline lors des repas pour éviter l'hyperglycémie alimentaire, source d'hypoglycémie secondaire (John). L'injection d'extraits de lobe antérieur n'a qu'une action transitoire ou nulle.

Le résultat de ces traitements est le plus souvent décevant ; les accidents se reproduisent plus fréquents et plus sévères, et il devient impossible de contrôler de façon satisfaisante l'hypoglycémie. Des accidents psychiques importants sont alors notés avec fréquence, non améliorés par les hydrates de carbone ; ils sont définitifs et peuvent s'aggraver malgré l'intervention. Une *exploration chirurgicale* devient légitime, elle ne comporte aucune gravité en elle, même à condition de ramener la glycémie à la normale par le sérum glucosé. Nous n'insisterons pas sur les conditions techniques, mais sur la nécessité d'un examen et d'une *palpation attentive de toute la glande,* avec décollement duodéno-pancréatique pour explorer la face postérieure, et sur le risque de méconnaître des tumeurs multiples. Dans les cas heureux, une *tumeur,* siégeant le plus souvent près des bords, s'extériorise par sa teinte rose ou violacée. Mais la tumeur peut passer inaperçue, malgré une exploration minutieuse, et ne sera découverte qu'au cours d'une intervention ultérieure, comme dans les cas de Graham, de Ziskind, ou même à l'autopsie (Ziskind, Cheley, Whipple). La tumeur extirpée, la glycémie remonte à la normale, *la guérison définitive est complète,* à l'exception des manifestations liées à des lésions cérébrales irréversibles. La persistance ou la réapparition des troubles doit faire rechercher une seconde tumeur.

Dans les autres cas, *le pancréas est normal,* aucune tumeur ne peut être perçue. Finney et Finney ont proposé de réséquer une partie du pancréas. Les résultats sont très inconstants, la glycémie s'abaisse à nouveau, souvent dès le troisième jour, mais, dans quelques cas, la guérison s'est montrée définitive. Sur 34 cas ainsi traités, nous relevons 10 guérisons de plus d'un an, dont une de plus de six ans (Harris), 4 de quatre ans (Harris, Graham, Thomason, Reed), sans récidive, 6 améliorations et 17 échecs. Parmi ceux-ci, certains concernent des résections étendues, et parfois même répétées en raison de la persistance d'accidents graves. Le malade de Rynearson et Walters subit trois résections inefficaces. Si on considère la pratique de la chirurgie thyroïdienne, les résections pancréatiques jusqu'à présent tentées n'intéressent qu'une faible part de la glande. La crainte d'un diabète secondaire ne doit pas être retenue, car il serait plus accessible à la thérapeutique que l'hypoglycémie, Derik, Newton, Schutz et Pokorny ont constaté, à la coupe d'un

fragment de pancréas réséqué, un adénome non perçu *in situ*.

Ces constatations anatomiques permettent de distinguer deux grandes variétés d'hyperglycémie d'origine pancréatique; l'une s'accompagne de lésions insulaires évidentes, l'autre ne comporte aucune lésion décelable, même histologique, des îlots de Langerhans et est attribuée à un trouble purement fonctionnel.

Les lésions insulaires consistent en tumeurs ou en hypertrophie diffuse.

Les *tumeurs*, étudiées surtout par O'Leary et Womack, par Whipple et Franz, sont de petite taille, n'excédant pas 1cm,5 dans leur plus grande dimension. Le cas de Graham, qui atteignait 9 × 9 × 11 centimètres et pesait 500 grammes, reste une exception. Elles siègent habituellement au niveau de la queue ou du corps ; au contact de la capsule, elles forment un nodule qui doit sa teinte rougeâtre ou violacée à sa riche vascularisation. De consistance voisine de celle du pancréas normal, elles sont encapsulées, mais la capsule, mince, est souvent déhiscente en un point. Elles sont formées par des cellules très voisines des éléments insulaires normaux ; les colorations spéciales permettent de distinguer les granulations de Bensley. Le type dominant est la cellule β, leur pourcentage peut atteindre 98 p. 100 des éléments. Certaines tumeurs, presque exclusivement formées de cellules α, ont cependant une teneur en insuline élevée (Robinson). Selon O'Leary, les granulations ne seraient pas identiques aux granulations normales ; il invoque ce fait pour établir la notion de dysinsulinisme. Ces cellules sont groupées en tubes, en cordons ou en nappes très richement vascularisées par place ; on peut noter des aspects de dégénérescence hyaline ou scléreuse.

L'étude de leur structure, plus que le caractère même des cellules, permet de distinguer :

Les *adénomes bénins*, qui sont les plus fréquents, et la statistique de Whipple comprend 56 adénomes sur 74 tumeurs ;

Les *carcinomes*, dont la malignité histologique est souvent peu marquée. Certains cas sont difficilement classables. On se basera surtout sur l'envahissement de la capsule et du tissu pancréatique voisin, sur la présence de cellules dans les vaisseaux. Les métastases ne semblent pas fréquentes ; elles ont été signalées dans le foie dans 5 observations (Wilder, Hamdi, Judd, Bickel, Cragg) ; elles peuvent être nodulaires ou microscopiques, et les caractères de malignité peuvent être plus apparents que dans le pancréas. Des métastases ganglionnaires et un envahissement diffus du pancréas ont été signalés. Le reste du pancréas est habituellement normal. Parfois, il y a des lésions banales de pancréatite, mais il est exceptionnel de noter une hyperplasie diffuse des îlots, comme dans les cas de Mac Clemehau et Norris, de Robinson.

Ces tumeurs sont insulino-sécrétrices, déjà l'aspect cellulaire évoque un fonctionnement intense, et la guérison du syndrome par leur exérèse établit sans discussion leur rôle. La présence d'insuline a été décelée, dès l'observation princeps de Wilder, dans les extraits de métastase hépatique. Bickel la mit en évidence dans les lésions pancréatiques, Cragg dans les métastases. Ces résultats ont été confirmés dans une dizaine de cas. Dans les adénomes, la teneur en insuline peut être très élevée ; elle était 4, 8, 40 fois plus grande que celle d'un même poids de pancréas normal dans les 3 cas de Robinson.

Malgré ces taux élevés en raison de leur faible volume, ces tumeurs contiennent moins d'insuline en valeur absolue que le reste du pancréas. L'adénome agit moins en accroissant le potentiel sécrétoire du pancréas que par son indépendance vis-à-vis des mécanismes régulateurs normaux.

En dehors des cas avec lésions insulaires macroscopiques, il existe un certain nombre d'observations caractérisées par *une hypertrophie simple des îlots de Langerhans*. Elles forment transition entre les deux types d'hypoglycémie. Les îlots sont augmentés dans leur nombre et dans leur taille, ils sont formés de grandes cellules à noyau très coloré contenant de nombreux grains de sécrétion. La teneur en insuline de ces pancréas est normale ou augmentée. La signification de ces lésions est difficile à préciser, certains y voient un *état pré-adénomateux*, comme le suggèrent certaines formations de transition avec les adénomes microscopiques. Un groupe de faits, entrevus par Andérodias et Dubreuil, semble indiquer que ces hypertrophies insulaires peuvent être secondaires à une stimulation pancréatique intense ; chez le nouveau-né de mère diabétique, on observe une hypertrophie langerhansienne, conséquence de l'hyperglycémie maternelle. Lors de la naissance, elle déclenche une hypoglycémie mortelle. Nous avons exposé ces faits cliniques et expérimentaux, d'un grand intérêt doctrinal (7). Ils permettent d'interpréter cette hypertrophie insulaire comme un *simple témoin de l'hyperinsulinisme* ; l'hypertrophie serait secondaire au trouble fonctionnel. Il n'y aurait donc pas de différence essentielle avec l'hyperinsulinisme pur. Le peu de succès dans les deux cas des résections partielles plaide en ce sens.

Un second groupe de faits intermédiaires est constitué par les *hypoglycémies avec lésions pancréatiques extra-insulaires*. Deux variétés peuvent être distinguées : la première est caractérisée par l'association d'une hypertrophie insulaire ; à des lésions banales de pancréatite simple comme dans le cas de Leriche, de pancréatite avec ictère comme dans l'observation I de Mallet-Guy, la seconde ne comporte pas de lésion même histologique du pancréas endocrine et comprend des lésions banales comme les pancréatites scléreuses (Whipple, Puech et Rimbaud), le cancer exocrine (Leriche) ou, au contraire, des lésions atypiques. Notre maître R. Boulin a, dans la thèse de Maugeais, décrit une tumeur congénitale caractérisée par une malignité histologique discrète coexistant avec une tendance très nette à l'involution. Ni son ablation, ni une résection pancréatique étendue n'évitèrent une issue fatale. Dans un cas analogue de Bailey, la résection pancréatique fut efficace. Il semble que ces lésions banales du pancréas puissent déclencher un hyperinsulinisme dont témoigne, dans la première variété, l'hypertrophie insulaire secondaire ; le rôle d'un mécanisme réflexe peut être envisagé ; il est suggéré par une curieuse observation de Herrman et Gins, où l'ablation d'un nodule pancréatique calcifié ne contenant pas de tissu insulaire fit disparaître l'hypoglycémie.

Quant aux cas sans lésion anatomique, leur interprétation reste hypothétique. Il semble cependant légitime de les attribuer à un hyperfonctionnement pancréatique en raison de leurs analogies cliniques avec les formes tumorales et en raison des formes de passage dont nous avons montré l'intérêt. Le terrain neurotonique sur lequel ils surviennent montre l'importance du facteur de régulation nerveuse de l'insulino-sécrétion. Les quelques cas de guérison après résection partielle semblent confirmer la réalité de ces *hyperpancréatites*, selon la dénomination de Sigwald de ces *hyperinsulinismes essentiels*.

Il paraît difficile d'isoler en clinique des modalités répondant à ces variétés anatomo-pathogéniques.

Les *formes tumorales* sont les mieux différenciées. On s'accorde sur l'intensité de l'hypoglycémie, qui descend à des taux très bas, sur la gravité des accidents cliniques, sur leur évolution progressive, sur l'échec du traitement médical.

L'*hypoglycémie due à l'hyperinsulinisme purement fonctionnel* peut revêtir deux aspects, entre lesquels existent de nombreuses formes intermédiaires. Elle réalise, chez certains neurotoniques, une hypoglycémie modérée, aisément contrôlable par un régime approprié, sans tendance à l'aggravation progressive, c'est à ces faits qu'il faut réserver le nom d'*hypoglycémie constitutionnelle*, liée à l'instabilité sécrétoire du pancréas endocrine. Dans d'autres cas, au contraire, l'évolution est strictement superposable à la forme tumorale, et aucun critère clinique ou biologique ne permet de l'en distinguer.

La large pratique de la mesure de la glycémie devant des accidents souvent peu caractéristiques permettra de reconnaître la fréquence des hypoglycémies spontanées. Une évolution progressive, malgré un régime riche en hydrates de carbone, contraint à explorer le pancréas; l'ablation d'une tumeur entraîne une guérison définitive; en son absence, la résection d'une partie du pancréas ne compte que de rares succès.

Bibliographie.

1. WHIPPLE, *J. international de chirurgie*, mars 1938, p. 237.
2. WILDER, *Internat. Clinic*, t. CI, p. 143, 1936.
3. BICKEL, *Archives des maladies de l'appareil digestif*, p. 951, 1940.
4. LERICHE et SCHNEIDER, *Presse médicale*, 28 mai 1941, n° 46, p. 569.
5. MAUGEAIS, *Thèse de Paris*, 1942.
6. MALLET-GUY, *Presse médicale*, 29 avril 1941, n° 37, p. 467.
7. RAMBERT, *Revue de puériculture*, 1939.
8. ROBINSON. — *The American Journal of med. Sc.*, t.CXCVIII, oct. 1939, p. 445.

LA VITAMINE "E" ET LE TRAITEMENT DE CERTAINES AFFECTIONS NEURO-MUSCULAIRES

PAR

Maurice DEPARIS

C'est à Evans et Scott (1) que l'on doit la découverte de la vitamine E.

Soumettant des rats à une nourriture composée de protides, lipides, glucides et de sels minéraux, et contenant les vitamines A, B, C et D, ils observent, après plusieurs mois d'expérience, des troubles portant sur les fonctions de reproduction de ces animaux.

Ils établissent que le facteur essentiel, absent dans ce régime carencé, se trouve dans les extraits d'huile de germe de blé. En 1936, Evans (2), O.-H. Emerson et G.-A. Emerson isolent de l'huile de germe de blé des allophanates qu'ils proposent d'appeler tocophérols, l'α-tocophérol étant le plus actif d'entre eux.

(1) S.-M. EVANS et K.-J. SCOTT, On the existence of a hitherto unrecognized dietary, factor essential for reproduction (*Science*, 56, 650, 1922).

(2) H.-M. EVANS, O.-H. EMERSON et G.-A. EMERSON, Isolation from wheat germ oil of an alcohol α-tocopherol having properties of vitamin E (*Journ. Biol. Chem.*, 1936, 113, 319).

Enfin Karrer (3), en 1938, parvient à réaliser la synthèse de l'α-tocophérol et à en donner une forme facilement utilisable, l'acétate de di-α-tocophérol.

La vitamine E se présente donc soit sous forme d'huile de germe de blé, soit d'acétate de di-α-tocophérol sans que l'on puisse considérer que ce dernier produit représente exactement la vitamine naturelle ; ses effets sont en tout cas très voisins.

Étude expérimentale. — L'expérimentation a porté sur les manifestations de l'avitaminose, les lésions obtenues, la possibilité de prévention de cette avitaminose.

Dès les premiers essais de Evans et de ses collaborateurs fut mis en évidence l'effet essentiel de la privation du facteur E : les troubles des fonctions de reproduction. Rappelons seulement que l'avitaminose E aboutit chez l'animal à la stérilité. Mais le mécanisme d'action est essentiellement différent chez le mâle et chez la femelle. En effet, la carence du facteur E aboutit chez le rat à une dégénérescence de l'épithélium séminal, puis à l'atrophie testiculaire. Par contre, chez la femelle, les lésions ovariennes sont très tardives et lentes à se produire, mais, si l'ovulation et l'implantation s'effectuent normalement après la fécondation, on observe la mort du fœtus *in utero* et la « stérilité par résorption », l'avortement pouvant passer inaperçu.

A côté de cette action spéciale du facteur E, il existe également chez l'animal carencé des troubles endocriniens et métaboliques, et surtout d'importants troubles neuro-musculaires, que nous aurons seuls en vue dans cet article.

De nombreux travaux ont été publiés. Après Evans et Burr (1928), Blumberg insista sur les modifications des muscles des jeunes rats soumis aux expériences ; puis vinrent les travaux de Gœttsch et Pappenheimer (1931), de Ringsted et, en 1938, Einarson et Ringsted (4) décrivirent les lésions neuro-musculaires dans un mémoire devenu classique.

L'atteinte est d'ailleurs différente chez l'animal adulte, où les lésions sont à la fois nerveuses et musculaires, et chez le jeune, où on peut obtenir électivement la dégénérescence musculaire primitive.

En 1939, Verzar étudia les troubles du métabolisme de la créatine. Demole et Pfalz (1940) (5) précisèrent les caractères du syndrome neuro-musculaire tardif du rat, mais c'est surtout Marcel Monnier (6) qui en fit une étude détaillée (1941).

Les recherches de Monnier ont porté sur le rat adulte soumis à la carence en vitamine E pendant un temps allant de dix à seize mois.

La *symptomatologie* est alors riche : ataxie des pattes postérieures, atrophie et parésie prédominant au niveau des muscles adducteurs des cuisses, crampes en flexion de ces cuisses, plus rarement en extension. Il existe en outre des troubles de la coordination des mouvements, de la dysmétrie, du tremblement intentionnel de la tête et des modifications de la sensibilité générale, des troubles psycho-moteurs et végétatifs.

(3) P. KARRER et V. DEMOLE, Synthèse et titration biologique de la vitamine E (*Schw. Med. Wschr.*, 33, 954, 1938).

(4) L. EINARSON et A. RINGSTED, Effet of chronic vitamin E deficiency on the nervous system and the skeletal musculature in adults rats, A neutropical factor in wheat germ oil (*Humphrey Milford Oxford Univ Press*, London, 1938).

(5) V. DEMOLE et H. PFALZ, Syndromes neuro-musculaires précoces et tardifs des rats atteints d'avitaminose E. Caractères différentiels (*Rev. méd. Suisse romande*, 1940, 718, 464).

(6) MARCEL MONNIER : Altérations du système nerveux et des muscles striés chez le rat adulte carencé en vitamine E (*Zeitsch für Vit. Forschung*, t. II, cah. III, 1941) ; 2° La vitamine E et ses applications en neurologie (*Revue suisse de médecine*, n° 34, 21 août 1941) ; 3° La vitamine E et ses applications en neurologie (*Presse médicale*, 1941, p. 1272-1275).

L'étude anatomique montre la dégénérescence des racines rachidiennes postérieures, des cordons postérieurs et des cellules ganglionnaires des cornes antérieures de la moelle et des tractus *intermedio-lateralis*. Il y a également dégénérescence des racines rachidiennes, des troncs nerveux et des terminaisons nerveuses intramusculaires, ainsi qu'atteinte diffuse des muscles striés du type dystrophique.

Cherchant à préciser la nature myogène ou neurogène des dystrophies musculaires, Marcel Monnier entreprit l'étude des stades précoces après dix mois de régime carencé.

A ce stade, les lésions portent sur la fibre striée et aussi sur la fibre nerveuse périphérique. L'auteur en conclut qu'on ne peut exclure une composante neurogène polynévritique, bien que l'origine myopathique primaire du syndrome dystrophique soit incontestable.

***

Des expériences furent également tentées pour prévenir ou guérir l'avitaminose E et ses lésions neuro-musculaires.

Evans et Burr, en 1928, montrent qu'avec l'huile de germe de blé on peut prévenir ces paralysies.

Einarson et Ringsted, Demole et Verzar mettent en valeur le rôle de l'huile de germe de blé et de l'α-tocophérol, qui peuvent arrêter l'évolution des parésies tardives, mais sont incapables de les guérir une fois qu'elles sont constituées.

Citons également les recherches de Mackenzie et Mac Collum, de Morris et de Burrie, Demole et Pfalz.

L'ensemble de ces travaux confirme l'importance de l'atteinte neuromusculaire dans l'avitaminose E. Ces études poursuivies dans d'autres espèces animales ont donné des résultats fort intéressants et comparables à ce qui a été décrit chez les rongeurs et en particulier le rat (Pappenheimer, Gœttsch et Pappenheimer).

Toutes ces données expérimentales sont donc actuellement bien établies; l'étude clinique, par contre, a donné des résultats contradictoires.

Étude clinique. — Dès les premiers essais expérimentaux, des déductions cliniques devaient être tirées. Le point de départ en était l'aspect très spécial des lésions nerveuses et musculaires. Dans la maladie expérimentale, en effet, l'atteinte nerveuse présente certaines analogies avec des affections neurologiques étudiées en clinique humaine, en particulier la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Friedreich, les myopathies, la myotonie atrophique.

C'est dans ces cas que fut essayée la thérapeutique par la vitamine E, celle-ci paraissant indiquée par les résultats expérimentaux favorables de traitement chez l'animal carencé.

Vogt Möller, en 1937, étudie ainsi la myélose des anémies pernicieuses, mais c'est surtout en 1940 que parurent les articles de Bicknell, de Wechsler (1) et enfin de Stone.

Les résultats en ont déjà été détaillés dans les excellentes revues que A. Ravina (2) et Plichet, que A. Varay (3) ont consacrées à cette question.

(1) J.-S. Wechsler, Recovery in amyotrophic lateral sclerosis (*Journ. Amer. med. Assoc.*, 1940, 114, 948).

(2) A. Ravina et A. Plichet, Le traitement des dystrophies musculaires (myopathies) et de la sclérose latérale amyotrophique par la vitamine E (*La Presse médicale*, 1940, nos 86-87, 886).

(3) A. Varay, Travaux récents sur les traitements des dystrophies musculaires (*Paris médical*, nos 5-6, 15 janvier 1941, p. 50).

Dans la *sclérose latérale amyotrophique*, les premiers cas de cure furent publiés par Bicknell (4) (traitement par l'huile de germe de blé). Puis les tentatives de traitement par la vitamine E se multiplièrent. Spies et Vilter (1940) rapportent l'action favorable des fortes doses de tocophérol dans la sclérose latérale.

Rosenberger apporte six améliorations importantes sur neuf cas.

Monnier (1941) publie une observation où il semble que l'administration de vitamine E synthétique ait amélioré et stabilisé, sinon guéri, ce syndrome évolutif.

Par contre, Bang, Einarson, Fog et Ringsted (1941), sur huit malades étudiés, ne notent qu'une seule amélioration; chez deux malades, l'état reste stationnaire ; chez cinq autres, l'action thérapeutique est nulle.

Denker et Scheinmann (1941), Ferre Bee, Klingmann et Frantz ne notent aucune efficacité du traitement.

Vogt Möller (5) étudie six malades atteints de sclérose latérale. Chez deux d'entre eux, la maladie évolue rapidement vers la mort ; un troisième malade n'obtient aucune amélioration, mais les trois autres ont été suivis pendant un an et demi ou deux ans, avec des améliorations importantes.

En France, une importante critique portant sur neuf cas a été faite par le professeur Guillain (6) et J. Lereboullet.

Les malades suivis à l'hospice de la Salpêtrière n'ont obtenu aucune amélioration objective, il n'y eut aucun effet sur l'évolution de la maladie, le traitement utilisé étant soit l'α-tocophérol, soit la vitamine naturelle, et l'observation poursuivie pendant des temps de un à sept mois.

***

D'autres affections ont fait aussi l'objet d'essais thérapeutiques. Le traitement de la *maladie de Friedreich* a été étudié par Monnier, qui a obtenu une amélioration chez une fillette de dix ans observée pendant plusieurs mois (disparition du syndrome ataxique, amélioration considérable du syndrome cérébelleux et récupération de la force du psoas).

***

Dans les *myopathies*, c'est surtout Stone (7) qui a insisté dès 1940 sur l'intérêt de la vitaminothérapie par le facteur E, qu'il associe d'ailleurs à un complexe de vitamine B. Dans cinq observations, il obtient un résultat favorable. Dans une étude récente, Vogt Möller (1942) rapporte trois cas de myopathies. La première observation est celle d'une forme pseudo-hypertrophique aggravée malgré le traitement ; la seconde est celle d'une myopathie soumise à la vitamine B_6 et à l'huile de germe de blé sans résultat ; le troisième cas n'a pas évolué pendant la durée du traitement.

Vogt Möller fait remarquer qu'il est impossible de tirer une déduction valable de ces observations de myopathie

(4) Bicknell (F.), Vitamine E in the treatment of muscular dystrophies and nervous diseases (*The Lancet*, 1940, 238, p. 10-13).

(5) Vogt Möller, Ueber die Anwendung von Weizenkeimol (Vitamine E) bei der Behandlung neuromuskulärer Leiden (*Klin. Wochensch.*, 1942, 17 janvier, p. 49-53).

(6) G. Guillain et J. Lereboullet, Étude critique sur le traitement de la sclérose latérale amyotrophique par la vitamine E (*Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 juin 1941). — J. Lereboullet, Le traitement de la sclérose latérale amyotrophique par la vitamine E (*Paris médical* 35, 31 août-27 octobre 1940, p. 407-408).

(7) S. Stone, Treatment of muscular dystrophies and allied conditions (*Journ. Amer. med. Assoc.*, 1940, 114, 2187-2191).

étant donnée la lenteur possible d'évolution. Il tire la même conclusion pour une observation d'atrophie Charcot-Marie suivie seulement pendant trois mois.

***

Enfin Stone a appliqué cette thérapeutique dans les poliomyélites, dans les polyradiculo-névrites. Wilter, Aring et Spies ont rapporté un cas de névrite arsenicale améliorée par le tocophérol et la vitamine B_6.

***

L'étude de ces observations montre ainsi des résultats contradictoires. Dans l'ensemble, les succès brillants publiés au début, lors des premiers essais, n'ont pas été retrouvés par la suite.

Les formes avancées des différentes affections neurologiques que nous avons rapidement passées en revue ne semblent bénéficier que peu du traitement par la vitamine E.

Il ne semble pas qu'on observe de différence d'effet entre la vitamine E naturelle et l'α-tocophérol.

Dans certains cas, des traitements adjuvants (vitamine B, par exemple) rendent les conclusions encore plus délicates.

A part quelques observations isolées, d'évolution favorable, malgré de nombreux essais, il ne paraît pas que ce nouveau traitement ait permis d'améliorer le pronostic des redoutables affections que sont les myopathies, la sclérose latérale amyotrophique. Pour cette dernière maladie, les conclusions apportées en 1941 par le professeur Guillain et J. Lereboullet sont toujours confirmées.

Mais, en l'absence de médication spécifique, on continue à utiliser le facteur E, et le traitement de ces affections neuro-musculaires par la vitamine E est une question encore à l'étude, qui a dû faire l'objet d'un rapport au Congrès de l'American Medical Association tenu à Cleveland, le 4 juin 1941.

***

Dès maintenant, cependant, quelques considérations générales peuvent être résumées.

Presque tous les auteurs admettent d'abord que ni la sclérose latérale amyotrophique, ni la maladie de Friedreich ni les myopathies ne sont des conséquences directes de l'avitaminose E.

On a remarqué, en effet, combien il est difficile, chez l'animal, d'obtenir une avitaminose E. Chez l'homme, bien que le cycle de la vitamine ne soit qu'imparfaitement connu, bien que les besoins journaliers en vitamine E soient encore imprécis, il ne semble pas qu'on ait mis en évidence de cas indiscutables d'avitaminose E jusqu'à maintenant.

Bicknell cependant, Einarson et Ringsted admettent la possibilité d'action d'une baisse de la ration en vitamine E chez certains sujets prédisposés; pour eux, l'avitaminose E partielle peut jouer un rôle dans certains cas.

***

Nous n'entrerons pas dans le détail du mécanisme d'action de la vitamine E, ni de sa nature chimique. Ceci a été longuement étudié dans un travail très documenté de F.-P. Merklen (1).

(1) F.-P. MERKLEN, Vitamine E. Les déficiences vitaminiques et hormonales, *in* NOEL FIESSINGER (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1942, 1 vol.).

Rappelons seulement que le facteur E paraît intervenir dans le fonctionnement du corps thyroïde et de l'hypophyse, ce qui expliquerait les troubles des fonctions de reproduction.

Mais il est très difficile actuellement de donner une explication valable du mécanisme des troubles neuro-musculaires; pour Gœttsch et Ritzmann, le facteur anti-stérilité de la vitamine E ne serait peut-être pas identique au facteur neurotrophique et myotrophique. Ce sont là encore des faits à l'étude.

***

Le mécanisme d'action nerveuse de la vitamine E a été éclairé par les travaux de Paul Chauchard (2) effectués chez l'animal *non carencé*.

Chez l'animal, le tocophérol entraîne d'abord une diminution de toutes les chronaxies, puis celles-ci augmentent, reviennent progressivement à la normale. « Ces variations traduisent l'action de la vitamine sur les centres nerveux ; les modifications des chronaxies périphériques ne sont que le retentissement de cet effet central ; il s'agit d'un phénomène de subordination. » L'anesthésie de l'animal ne diminue qu'à peine l'action du tocophérol. Ce corps agit donc plus périphériquement que la vitamine B, c'est-à-dire sur la moelle.

Après section du nerf et dégénérescence, la chronaxie musculaire, qui est très augmentée, est peu sensible au tocophérol. Ces belles expériences permettent de conclure que l'α-tocophérol serait le médicament des dystrophies musculaires d'origine nerveuse, plus que des dystrophies musculaires pures, son action étant ainsi pharmacodynamique sans qu'un état de carence soit à incriminer.

***

Les conclusions pratiques de ces données sont assez simples à résumer. Dans les affections neuro-musculaires, les myopathies, la myotonie atrophique, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Friedreich, il est indiqué d'utiliser, à titre de thérapeutique adjuvante, la vitamine E en l'attente de données plus certaines.

Celle-ci peut être employée soit sous forme de vitamine naturelle, soit sous forme de l'α-tocophérol en comprimés de 3 à 10 milligrammes, les doses habituelles étant de trois comprimés par jour pendant plusieurs semaines.

Dans la prescription du régime alimentaire, on se rappellera que le facteur liposoluble E existe dans certains aliments : feuille de laitue, chou vert; dans certaines huiles végétales (huile d'olive, huile d'arachide); également dans la chair musculaire (viande de bœuf, le foie de bœuf, le jaune d'œuf).

Le facteur E liposoluble résiste à l'oxydation, aux phénomènes de réduction, de dessiccation et également à la chaleur dans les produits naturels qui le renferment. C'est dire son peu de sensibilité au cours des manipulations culinaires. On a insisté cependant sur l'action nocive du saindoux, de certaines graisses rances, qui peuvent faciliter l'altération de la vitamine E.

Enfin, à ce traitement et aux prescriptions diététiques, on continuera d'associer les thérapeutiques classiques des affections neuro-musculaires (les acides aminés, les vitamines, etc...).

(2) PAUL CHAUCHARD, Les variations d'excitabilité nerveuse sous l'influence de la vitamine E (*C. R. Soc. biol.*, 248, 1941) ; Action des vitamines B et E sur l'excitabilité neuro-musculaire chez l'animal en dehors de toute carence (*Acad. méd.*, 20 mars 1941); Vitamines et système nerveux (*Revue scientifique*, déc. 41, p. 620-461).

Il n'y a pas d'incidents à craindre par usage ou excès de vitamine E, et en particulier il n'a pas été décrit de phénomènes d'hypervitaminose.

En attendant les résultats plus précis des recherches cliniques en cours, il est donc actuellement indiqué de continuer les essais de traitement par la vitamine E naturelle ou synthétique, en association avec les autres thérapeutiques classiques des affections musculaires que nous avons envisagées.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La sécrétion lactée en dehors de la grossesse.

Le développement des seins est contemporain du développement ovarien à la puberté. Les conduits galactophores sont soumis à l'influence de la folliculine et les cellules des acini glandulaires à celle de l'hormone du corps jaune. La sécrétion lactée est déclenchée (Stricker et Grüter) par l'hormone de lactation de l'antéhypophyse. Cette hormone a été isolée sous forme cristallisable par Riddle ; elle se trouve dans l'hypophyse de la plupart des mammifères de l'un et l'autre sexe. Elle n'agit que sur des glandes mammaires entièrement développées. La sécrétion lactée n'apparaît qu'après la naissance, lorsque, par l'élimination du placenta, le niveau de la folliculinémie s'abaisse brusquement et que s'installe la prodnction de l'hormone hypophysaire.

Il existe cependant un certain nombre d'observations où l'apparition de colostrum, voire de lait, est survenue en dehors de toute gravidité, chez des femmes et même plus exceptionnellement chez des hommes. C'est ainsi que certaines tumeurs hypophyso-tubériennes peuvent s'accompagner de chorio-épithéliome, de môle hydatiforme ou d'autres tumeurs riches en folliculine ; leur ablation fait alors apparaître la sécrétion lactée, comme pour un *post-partum*. GY. KESE (*Wiener Mediz. Woch.*, t. XCIII, nos 30-31, 31 juillet 1943, p. 437) a observé chez une jeune femme de trente ans une sécrétion que l'analyse microscopique a montré être du lait, en l'absence de toute tumeur hypophysaire cliniquement décelable. Cette femme n'avait eu aucune grossesse. Les règles avaient diminué en abondance et en durée depuis cinq mois. Les seins et les organes génitaux sont normaux, ainsi que la radiographie de la selle turcique. Des dosages hormonaux faits dans l'urine ont donné comme résultats : 40 M. E. de folliculine, 80 M. E. de prolan A, ou de prolan B, et des traces seulement d'hormone de lactation. Il ne pouvait s'agir ici que d'une activité inusuelle des glandes mammaires. On injecta à la malade, dans la première phase de la période intermenstruelle, quatre fois 50 000 unités de folliculine ; les règles augmentèrent de quantité, et la sécrétion lactée fut à peu près tarie.

M. POUMAILLOUX.

La déficience de quelques vitamines dans la maladie de Simmonds.

E. BIERRING et M. IVERSEN (*Nordisk Med.*, t. XIX, no 27, 3 juillet 1943, p. 1115) ont observé un cas de maladie de Simmonds chez une femme de soixante-six ans. Le début paraît remonter à sept ou huit ans avant son admission. Le diagnostic fut porté du vivant de la malade en raison de son émaciation progressive, qui s'accompagnait d'asthénie, de somnolence, de pertes de connaissance par hypoglycémie, de chute des cheveux et d'atrophie de la peau, ainsi que des organes génitaux internes et externes.

Divers examens de laboratoire furent pratiqués ; ils montrèrent l'existence d'une anémie grave de type hypochrome, avec lymphocytose relative, éosinophilie et achylie. Le métabolisme basal était abaissé. Le niveau du sucre sanguin et de la tolérance aux hydrates de carbone était au-dessous de la normale ; il en était de même du taux des chlorures et du sodium dans le sérum ; la concentration en potassium était à la limite supérieure de la normale. Protéinémie et lipémie normales, mais avec une légère augmentation relative de la globuline et de la fraction du cholestérol libre. Diminution du taux d'acide ascorbique et de vitamine K (prothrombine) dans le plasma et surtout de vitamine B_1 (aneurine) dans les urines, même après épreuve de charge (administration de plusieurs doses successives de 5 milligrammes en injections sous-cutanées). La saturation en aneurine fait remonter à la normale le taux de l'acide pyruvique dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, démontrant que le pouvoir de phosphorilation est resté intact en dépit d'une fonction déficiente des surrénales. La selle turcique était petite sur les radiographies.

Le diagnostic fut confirmé à l'autopsie, où l'on trouva une atrophie marquée du lobe antérieur de l'antéhypophyse, de la thyroïde, du cortex surrénal et des glandes génitales. Le pancréas était intact.

M. POUMAILLOUX.

L'action cardio-vasculaire du tilleul.

Par des injections intraveineuses d'extrait de sommités de tilleul ou d'infusion, on obtient, chez le chien ou chez le chat, une vaso-dilatation intense qui entraîne de l'hypotension, de la tachycardie et une diminution de la contractilité cardiaque. Après administration d'atropine, l'action hypotensive de ces préparations est totalement inhibée chez le chien. Chez le chat, l'atropine ne supprime pas seulement l'hypotension, mais inverse complètement l'action du tilleul : on obtient en effet alors une hypertension. MARIN et LUCIA POPESCU (*Bull. de l'Acad. de méd. de Roumanie*, 7e année, t. XII, nos 3-4) en concluent que les sommités de tilleul contiennent des substances vasculo-mimétiques actives qui agissent chez le chien comme parasympathicomimétiques et chez le chat comme amphomimétiques. Une dose d'extrait qui correspond à environ 5 à 6 grammes de sommités de tilleul par kilogramme de poids entraîne chez le chat un arrêt irréversible et définitif du cœur.

Le tilleul contient des substances qui ont également une action vaso-dilatatrice intense sur le gastrocnémien de la grenouille, action qui est de longue durée. Elles contiennent encore des substances d'activité isotrope négative sur le cœur isolé de grenouille. L'hypotension qu'elles déclenchent résulte donc à la fois de deux facteurs : une vaso-dilatation périphérique et une diminution de la contractilité du cœur.

M. POUMAILLOUX.

La thrombopénie dans la polycythémie expérimentale.

P.-V. MARCUSSEN (*Nordisk Medicin*, 10 janvier 1942, XIII, no 2, p. 93) a fait des transfusions de sang de même groupe à des lapins et déterminé ainsi des polycythémies expérimentales. Pendant le cours de celles-ci, il a constaté de la thrombopénie avec mégacaryocytose, et chez un des animaux une tendance hémorragique marquée avec lésions veineuses. Le degré de la thrombopénie était en rapport direct avec celui de la polycythémie, mais elle n'apparaissait qu'avec un certain retard par rapport à la thrombocytose passagère.

La courbe des thrombocytes était, d'une manière générale, parallèle au nombre des érythroblastes dans la moelle osseuse ; l'apparition de la thrombopénie coïncidait avec le moment de la réduction maxima du nombre des normoblastes. Le nombre des mégacaryocytes était largement augmenté et demeurait tel, ainsi que le nombre des myéloblastes, tant que persistait la thrombopénie.

Ces expériences laissent entrevoir l'existence de rapports étroits entre l'érythropoïèse et la thrombopoïèse, conformément aux théories émises par Orskov, mais en opposition avec celles de Wright.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS

Imp. CRÊTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 3-44. — Dépôt légal no 122, 1er trimestre 1944. 855. — No d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

LES HÉMATÉMÈSES DE LA PYLÉPHLÉBITE TRONCULAIRE CIRCONSCRITE AVEC PÉRITONITE CHRONIQUE

PAR

Étienne CHABROL, M. CACHIN et P. BLANCHON

Tout en discutant sur le rôle respectif du foie et de la rate dans la genèse des hémorragies digestives qu'accompagne une splénomégalie, nos contemporains s'accordent généralement pour incriminer une phlébite radiculaire, intéressant les petits rameaux de la veine porte. Après en avoir cherché la signature dans des varices œsophagiennes inconstantes, dont Letulle faisait déjà le procès il y a cinquante ans, ils invoquent maintenant une splénophlébite et, sous l'égide de Banti, ils demandent à l'ablation de la rate d'en prévenir le retentissement sur le foie.

Nous avons sacrifié à cette tradition de notre époque, en faisant opérer un malade dont la pyléphlébite était exclusivement tronculaire. Ce fait anatomo-clinique trouve son originalité non seulement dans l'intégrité des racines du système porte, mais encore dans le degré minime des lésions que présentait le tissu interstitiel de la rate et du foie. A ce double titre, il nous invite à envisager sous un angle nouveau un délicat problème pathogénique, que nous simplifions trop souvent en prononçant les mots « d'hématémèse et d'hépatite d'origine splénique ».

***

Le 24 mai 1943, entrait dans notre service de Saint-Antoine un homme de trente-deux ans, que les autorités allemandes venaient de rapatrier après quelques mois de travail dans une usine. Cet homme, extrêmement pâle, se plaignait de vertiges et d'une lassitude profonde, et l'on pouvait parler à son propos d'*anémie splénique*, en constatant que sa rate, accrue de consistance, débordait le gril costal d'un travers de main. Sa déglobulisation ne relevait pas d'un processus hémolytique. Dès le premier interrogatoire, nous apprîmes que les malaises avaient débuté six mois auparavant, dans les premiers jours de janvier, par de l'oppression, du météorisme, de l'œdème des jambes, et qu'en l'espace d'un mois un melæna quasi continu avait nécessité une dizaine de transfusions. Presque en même temps, une ascite était survenue, assez abondante et assez douloureuse pour que les médecins du camp aient cru devoir la ponctionner à trois reprises avec un bistouri. Une poussée fébrile éphémère avait illustré ces accidents initiaux.

Venant d'un malade dont la rate était énorme, ce récit évocateur nous fit immédiatement songer à des troubles circulatoires et à une phlébite latente de la veine porte, et, bien qu'il n'y eût pas de circulation collatérale à la surface des téguments, ce diagnostic ne fut pas ébranlé quelques jours plus tard, lorsqu'une hématurie fit une soudaine et brève apparition. Nous pensâmes que le jeu des anastomoses porto-caves avait été défaillant, mais, à dire vrai, cette hypothèse perdit du terrain lorsque, à l'occasion d'une angine, l'absorption de quelques comprimés de thiasomide eut provoqué des épistaxis et un purpura passager. Le syndrome hémorragique débordait manifestement le territoire portal ; il était en accord avec le taux remarquablement faible des plaquettes sanguines, qui ne dépassait pas 30 000 par millimètre cube.

Ce fut la constatation de cette hémogénie, bien plus que l'espoir d'entraver l'évolution d'une maladie de Banti, qui nous orienta vers une thérapeutique chirurgicale. La splénectomie fut pratiquée le 17 juin 1943 par M. Bergeret. Elle fut facile, bien que l'organe pesât 1 kilogramme et que la teinte laiteuse de son enveloppe conjonctive eût fait redouter un instant des adhérences avec la loge diaphragmatique ; elle ne fut pas immédiatement désastreuse, puisque le malade vécut quatre mois encore. Cependant, il nous faut reconnaître qu'aussitôt après l'ablation de la rate la fièvre s'alluma pour ne plus rétrocéder et que l'ascite subit une recrudescence. Pendant cette période de quatre mois, le malade ne présenta ni hématémèse, ni melæna, ni manifestations purpuriques, bien que la courbe de ses plaquettes sanguines n'eût subi aucune ascension. Ce fut seulement huit jours avant la mort que nous vîmes réapparaître les accidents hémorragiques. Durant une semaine, notre malheureux opéré ne cessa d'avoir des hématémèses, malgré les transfusions quotidiennes qui lui étaient pratiquées ; une cuvette remplie de caillots était en permanence à la tête de son lit ; il souffrait de vives douleurs abdominales et de nausées particulièrement angoissantes et, comme sa température était montée de 38° à 40°, nous pensâmes qu'à cette dernière étape il s'était produit une nouvelle poussée de phlébite en territoire portal. La découverte d'un gonflement de la jambe gauche et d'une induration de la veine saphène ne nous parut pas en désaccord avec cette hypothèse.

***

A l'autopsie, dès l'ouverture de l'abdomen, notre attention fut immédiatement attirée par l'aspect blanc laiteux et l'épaississement fibreux du péritoine qui recouvrait la masse intestinale et le foie. Il existait de toute évidence une péritonite chronique, dont nous cherchâmes vainement la signature dans des collections purulentes, des amas caséeux ou des adénopathies. Pour explorer attentivement le système porte, nous pratiquâmes une éviscération sous-diaphragmatique, en ayant soin de ne pas couper le petit épiploon, et aussitôt, sans avoir recouru à un durcissement au formol, nous pûmes constater que dans ce méso péritonéal le tronc de la veine porte était induré et distendu par un gros caillot. Des coupes perpendiculaires à l'axe du vaisseau nous montrèrent dans la suite une stratification de thrombus blancs fibrineux et de coagulats brunâtres, ces derniers obstruant complètement la lumière du conduit. A sa limite supérieure, la thrombose remontait jusqu'au hile du foie, sans pénétrer dans les veines de cet organe ; en son point le plus déclive, elle ne dépassait pas le confluent de la veine splénique et du tronc veineux des mésaraïques ; nous recherchâmes vainement des prolongements en « tête de serpent » dans la lumière de ces vaisseaux : *la pyléphlébite était essentiellement tronculaire.*

Nous poussâmes plus loin nos investigations *sous le contrôle du microscope*, et nous devons ici remercier Mlle Gauthier-Villars de l'aimable concours qu'elle voulut bien nous donner pour la lecture de nos coupes.

Le caillot portal était relativement jeune ; son organisation, partie de l'endoveine, n'était décelable qu'à sa périphérie et, s'il existait une infiltration leucocytaire des tuniques veineuses et des coagulats cruoriques, on ne notait en aucun point de foyer suppuré ni de sclérose adulte. Il s'agissait essentiellement d'une endophlébite subaiguë. En largeur, l'inflammation débordait le cadre vasculaire, en frappant le tissu cellulaire du petit épi-

ploon, dont les mailles conjonctives épaissies avaient proliféré. De ce fait, l'artère hépatique, le canal cholédoque et les filets nerveux se trouvaient engainés ; cependant la lumière des canaux n'était pas obstruée : il n'y avait pas plus d'angiocholite que d'endartérite. L'examen en étages des branches d'origine du système porte ne nous a fourni que des enseignements négatifs, et c'est précisément cette *absence de lésions radiculaires* qui donne à notre observation son principal intérêt. Nous nous attendions à découvrir dans le domaine de l'intestin une stase portale et une infiltration hémorragique du tube digestif ; en fait, ni le cadre colique, ni l'intestin grêle n'étaient hyperhémiés; ils ne présentaient aucun infarctus, et l'examen histologique fut en parfait accord avec la dissection des branches mésaraïques pour établir l'intégrité de l'endoveine. Même constatation dans le domaine de l'œsophage, dont les veines n'étaient ni dilatées, ni variqueuses ; même absence d'endophlébite et de raptus sanguins dans le parenchyme du pancréas.

Restaient à expliquer les hémorragies gastriques, dont l'autopsie avait confirmé le caractère foudroyant, en montrant une masse importante de caillots dans la cavité stomacale. La région du fundus étant particulièrement congestionnée, nous l'étudiâmes très en détail, mais, ici encore, M[lle] Gauthier-Villars ne put mettre en évidence la distension des veines sous-muqueuses signalée par Harvier et Maison, pas plus qu'une endophlébite des branches afférentes de la coronaire stomachique. Nous pûmes également reconnaître que quatre mois après l'intervention le pédicule de ligature splénique était exempt de thrombose et d'inflammation subaiguë. En définitive, toutes les lésions se concentraient dans le domaine d'un caillot oblitérant le tronc de la veine porte.

Dans quelle mesure cette phlébite tronculaire circonscrite tenait-elle sous sa dépendance les altérations de la rate et du foie ?

La rate, nous l'avons dit, pesait 1 kilogramme. Elle devait sa turgescence à la congestion massive de son système vasculaire, car elle s'affaissa immédiatement après l'intervention, aussitôt que les clamps d'hémostase eurent été enlevés. Confirmant ce premier renseignement, l'histologiste ne reconnut point sur nos coupes l'hypertrophie lymphoïde et la sclérose pulpaire diffuse des processus inflammatoires. Le tissu réticulo-endothélial ne présentait pas de prolifération et ne tendait en aucun point vers la fibro-adénie. Le fait dominant était la distension des lacs sanguins et l'atrophie relative des corpuscules de Malpighi. Ajoutons qu'un fragment de la veine splénique, prélevé au cours de l'intervention, offrait une structure parfaitement normale : *il n'existait pas de spléno-phlébite*, et cette constatation négative n'était point sans valeur, puisqu'elle permettait de rapporter la stase congestive de la rate à l'obstruction du tronc de la veine porte.

Nous hésitâmes davantage avant de subordonner les lésions du foie à la pyléthrombose. Pouvions-nous délibérément écarter l'hypothèse d'une cirrhose hépatique initiale ? Sans doute, notre malade n'avait accusé aucun antécédent alcoolique, palustre ou syphilitique. Il n'avait jamais eu d'ictère. La courbe de ses cholémogrammes révélait bien plus la déchéance de son état général qu'une rétention globale ou élective de ses principes biliaires. Le jour de l'autopsie, ce ne fut pas le premier examen anatomique qui permit de lever le point d'interrogation, car il existait autour du foie une coque fibreuse de périhépatite. Cependant, ayant reconnu que la glande avait un poids normal, que ses tranches de section étaient souples et qu'aucun caillot ne se prolongeait dans la trame vasculo-conjonctive partie du hile du foie, nous émîmes de nouveau quelques doutes sur la réalité d'un processus cirrhogène. L'histologiste mit un terme à nos hésitations en nous montrant que l'enveloppe fibreuse de péritonite n'émettait point de prolongements dans l'intérieur du parenchyme, et que la sclérose des espaces porto-biliaires était somme toute bien modérée. Dans l'intervalle des grosses travées fibreuses, l'ordination des lobules du foie paraissait normale et, si l'atrophie de certains éléments glandulaires faisait contraste avec l'hypertrophie des noyaux adjacents, *on ne pouvait vraiment parler de dégénérescence parenchymateuse profonde*. En définitive, nous n'avions qu'un lointain aperçu de la sclérose et de l'hépatite dont Frerichs et Leroux ont parlé les premiers en décrivant la pyléphlébite adhésive, et que Solowieff reproduisit expérimentalement par une ligature de la veine porte. Ajoutons que nous n'avons pas observé du vivant de notre malade les accidents signalés par Claude Bernard, Schiff et Roger à la suite de cette même ligature chez les animaux. La mort ne s'était pas produite, comme dans un cas rapporté par M. Achard, au terme d'un syndrome de prostration, d'hypothermie et de parésie des membres inférieurs. C'était en pleine conscience, au cours d'une hémorragie foudroyante, que notre malheureux phlébitique avait eu sa syncope terminale.

***

Comment expliquer la genèse des hémorragies digestives à la lumière de ces documents anatomo-cliniques ?

Réserve faite sur l'intervention d'un facteur hémogénique, nous ramènerons à trois les hypothèses que l'on peut formuler :

1° Fidèles à la pensée de Gilbert, nous pouvions tout expliquer — la pyléthrombose aussi bien que les hématémèses — en invoquant une hypertension portale commandée par le foie : conception absolue mais prudente, qui eût évité à notre malade une intervention regrettable. N'avions-nous pas écrit nous-mêmes en 1934, à propos des « lendemains de la splénectomie » : « Si l'on a l'impression que la thrombose veineuse est la première en date et qu'elle entraîne secondairement une distension de la rate et des vaisseaux de l'estomac, il n'est guère logique de traiter l'hématémèse par la splénectomie. Nous nous rappelons avoir discuté longuement l'opportunité de cette intervention avec notre maître Gilbert devant un médecin âgé de quarante ans, dont la grosse rate avait été découverte au cours d'une poussée d'entérite et qui était entré à l'Hôtel-Dieu au lendemain d'une hémorragie gastro-intestinale particulièrement abondante. Nous assistions au développement d'une ascite qu'il nous fallut ponctionner à trois reprises et d'une circulation collatérale qui se traduisit finalement par une énorme varice abdominale, tendue de l'ombilic à la veine saphène droite. Avec notre ami Bénard, nous étions enclins à conseiller la splénectomie; M. Gilbert s'y opposa formellement. Il fit valoir que la rate hypertrophiée conservait encore toute sa souplesse et qu'elle s'était affaissée au lendemain de l'hémorragie pour reprendre, les jours suivants, un volume inaccoutumé : « Pourquoi supprimer, nous dit-il, un organe parfaitement utilisable, qui tient l'office d'une éponge, d'une soupape de sûreté ? Les événements lui donnèrent entièrement raison. Grâce à une polyurie abondante, l'ascite se résorba, et le malade put reprendre un an plus tard son dur métier de médecin

de campagne. Il l'a rempli sans aucun incident hépatique ou digestif pendant douze années. »

2° Dans l'observation actuelle, si nous avons suivi les disciples de Banti en faisant extirper une grosse rate, ce ne fut point avec l'illusion de prévenir l'extension vasculaire d'un processus inflammatoire ou l'atteinte tardive et problématique du tissu interstitiel du foie. Ce fut pour remédier à une anémie splénique, dont le tableau était intriqué avec celui d'une hémogénie : purpura, épistaxis, hématurie, diminution importante du taux des hématoblastes, autant de troubles de la crase sanguine pour lesquels il était légitime de renouveler l'heureuse intervention de Kaznelson.

3° En fait, l'autopsie nous a montré qu'il n'existait ni cirrhose du foie commandant une hypertension portale, ni spléno-phlébite susceptible de retentir sur le foie. Elle a mis en évidence une pyléphlébite strictement cantonnée dans le gros tronc de la veine porte. Cette dernière constatation est-elle suffisante pour expliquer le melæna et les hématémèses dont l'histoire de notre malade était émaillée ? Sur le terrain expérimental, les physiologistes ont déjà répondu à cette question par la négative. La ligature du tronc de la veine porte ne provoque pas plus de suffusions hémorragiques de l'estomac que d'apoplexie du pancréas, que d'infarctus de l'intestin ; il faut sans doute en chercher la raison dans l'élasticité du réservoir de décharge que représente le parenchyme splénique. Remarquons, d'autre part, que les hémorragies digestives de notre malade se présentaient avec un caractère aigu, fluxionnaire, et qu'à son autopsie il nous fut impossible de découvrir dans les tuniques digestives la moindre congestion, la moindre distension mécanique des veinules du système porte. Un tel paradoxe ne peut s'expliquer qu'en postulant un trouble vaso-moteur et, ce faisant, nous sommes conduits à reprendre mot pour mot l'interprétation que Debove et Courtois-Suffit donnèrent jadis des hémorragies cirrhotiques, en se laissant guider par les belles expériences de Ludwig et Cyon sur les hémorragies consécutives à la section du nerf splanchnique : « Le système vaso-moteur abdominal a une puissance qui fait que, dans son domaine, sous des influences nerveuses, on peut observer une congestion bien autrement intense que dans d'autres départements vasculaires. Chez le sujet sain, cette congestion ne donnera pas lieu à une hémorragie, parce que le foie peut se tuméfier et loger des quantités de sang considérables. Mais si le foie (ou la rate) est cirrhosé, il perd son élasticité. Qu'il survienne alors une congestion dans le système porte, elle pourra le distendre jusqu'à amener sa rupture, c'est-à-dire une hémorragie... Habituellement, la rupture se fera dans les capillaires de la muqueuse digestive et, la congestion étant subite, un grand nombre de capillaires seront rompus en même temps, si bien qu'à l'autopsie on ne trouvera pas de lésions par le fait de leur ténuité et de leur multiplicité. »

Depuis 1892, cette conception pathogénique est restée dans l'oubli, et c'est seulement dans ces dernières années que, fort des expériences de Reilly sur l'irritation des splanchniques, M. Frumusan l'a fait revivre dans sa thèse, pour expliquer les hématémèses récidivantes des lendemains de la splénectomie. Une péritonite fibreuse du moignon de ligature en serait le facteur indirect par la névrite des vaso-moteurs qu'elle peut engendrer. Chez notre malade, nous pouvons également postuler cette névrite interstitielle, en constatant qu'à la périphérie du tronc portal thrombosé les filets nerveux étaient engainés par du tissu conjonctif adulte. Ici s'arrêtent nos constatations, car sur des pièces d'autopsie, dans des conditions techniques défectueuses, nous ne pouvons nous prononcer sur la nature et l'étendue des dégénérescences que présentaient dans leur névrilème les fibres du pneumogastrique ou du sympathique.

Il n'en reste pas moins établi que, sur les confins d'une anémie avec grosse rate, évoluait chez notre malade une péritonite chronique généralisée et que, dans les mailles du petit épiploon fibrosé, une réaction inflammatoire encerclait le pédicule vasculo-nerveux. A ce syndrome sous-hépatique nous avons cru pouvoir rattacher des hémorragies digestives, tout en dégageant la responsabilité initiale de la rate et du foie.

Cholémogrammes.

	Bilirubine	Acide cholalique	Cholestérol	Acides gras Non sat.
	Au litre.	Au litre.	Au litre.	Au litre.
Le 13 juin	40 mgr.	32 mgr.	1gr,50	3,50
Le 3 juillet	32 —	20 —	1gr,66	3,75
Le 4 octobre ...	36 —	traces	1gr,36	4,37
Le 13 octobre ..	36 —	0	1gr,00	7,50

Épreuves de glycémie et glycosurie provoquées (1).

Date de l'épreuve : le 31 mai 1943.

GLYCÉMIE.

Avant l'injection	1gr,53	p. 1 000
Une heure après (fin de l'injection)	3gr,33	—
Deux heures après	1gr,66	—
Trois heures après.....................	1gr,11	—

GLYCOSURIE.

	Concentration au litre du sucre éliminé	Débit des urines	Débit horaire du sucre
Vingt-quatre heures avant l'épreuve.............	0	1250 cc.	0
Une heure après son début.	8gr,59 p. 1 000	150 —	1gr,28
Deux heures après........	0	225 —	0
Trois heures après	0	75 —	0

(1) Injection lente en une heure par voie veineuse de 213 centicubes d'une solution de glucose à 30 p. 100. (Poids du malade : 64 kilogrammes.)

L'ANÉMIE DES HERNIES DIAPHRAGMATIQUES DE L'ESTOMAC

PAR

M. MOUQUIN et J. CATINAT

Depuis la première observation de Downes, on connaît la possibilité de l'anémie dans les hernies diaphragmatiques. Mais c'est surtout chez l'enfant que Pehu, Bernheim et Ravault, Marquézy et Tavennec ont particulièrement souligné cette association. Chez l'adulte, de tels faits semblent plus rares ; ils ont été l'objet des études de Kenneth et Gardner, de Bock et Dulin. En France, l'observation de Cain, Cattan et Claisse a servi de base à la thèse de Deslandes. A propos de deux cas personnels, résumés ci-dessous, nous nous proposons de reprendre l'étude de ces anémies.

OBSERVATION I. — Mme T..., cinquante-deux ans. Depuis un mois et demi : asthénie, état subfébrile. A son entrée (le 6 décembre 1940) : pâleur accentuée ; la numération confirme l'anémie grave (hématies, 2 250 000 ; hémoglobine, 45 p. 100 ; leucocytes, 9 700). Le myélogramme n'est pas perturbé. Il n'y a pas de signes d'hémolyse, pas de trouble de la crase sanguine.

L'anamnèse et l'examen général ne décèlent pas la cause de cette anémie. Il n'y a ni sang ni parasites dans les selles. Le lavement baryté et le repas baryté en position verticale ne montrent pas d'anomalies. Le liquide gastrique retiré par tubage contient de l'acide chlorhydrique libre, à jeun ; après histamine, les chiffres de la chlorhydrie et l'activité pepsique ne sont pas modifiés. C'est l'examen radiologique en position de Trendelenburg qui fait découvrir, au-dessus de l'hémi-coupole diaphragmatique droite, une hernie presque médiane, du volume d'une grosse orange ; le passage de la baryte entre les deux poches se fait facilement.

Évolution. — Du 12 décembre au 25 janvier, la malade reçoit chaque jour deux injections intramusculaires d'hépatrol, auxquelles on adjoint la prise buccale d'une solution de caséinate de fer et de cuivre. Pendant un mois, l'action du traitement est presque nulle (2 660 000 globules rouges le 31 décembre), puis assez brusquement l'état subfébrile s'amende, les forces reviennent, le poids augmente, et, le 12 février 1941, la numération montre 3 900 000 globules rouges, 70 p. 100 d'hémoglobine, 5 600 globules blancs). Revue le 12 avril, elle est en bonne santé et conserve sensiblement le même taux globulaire.

OBS. II. — Mme C..., âgée de cinquante-sept ans, est soignée depuis 1935 pour une anémie hypochrome, avec asthénie marquée et poussées de subictère, le taux des globules rouges oscillant entre 2 400 000 et 3 000 000, malgré tous les traitements. Une poussée nouvelle (2 600 000 globules rouges) l'amène dans le service le 20 mai 1943. A son entrée : pâleur intense, asthénie profonde, dyspnée d'effort et palpitations, mais pas de troubles digestifs, l'appétit est conservé. L'examen général est négatif, mais la malade se sait porteuse d'une hernie diaphragmatique découverte plusieurs années auparavant. A l'écran, on constate en effet une image hydro-aérique sus-diaphragmatique droite, presque médiane. Après ingestion de baryte, des clichés pris en diverses positions montrent une image en sablier, avec poche cardiaque inférieure, et œsophage de longueur normale. L'étude du chimisme gastrique après histamine donne : HCl libre, 0 ; HCl total, 0,80. Dans les selles, des examens répétés indiquent la présence persistante d'un melæna occulte. L'étude du myélogramme montre une réaction érythroblastique modérée.

Mise d'abord à un traitement intensif par le fer, buccal et intraveineux. Aucune amélioration clinique ou hématologique.

Le 20 juin, on y adjoint des injections quotidiennes d'un extrait hépatique récent très concentré : pas de crise réticulocytaire, pas d'ascension du taux des globules rouges pendant les trois premières semaines du traitement. Une amélioration se dessine toutefois vers le 10 juillet et le 24 : la numération donne 4 050 000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 0,8.

Malgré la poursuite du traitement, une rechute se produit, clinique et hématologique, le taux des globules rouges étant de 3 660 000 le 16 août et de 2 680 000 le 14 septembre, date de sortie de la malade.

***

1° L'existence de l'anémie au cours des hernies diaphragmatiques n'est pas assez exceptionnelle pour qu'on puisse l'envisager comme une simple coïncidence.

C'est ainsi que, chez l'enfant, Tavennec signale huit anémies sur 40 hernies diaphragmatiques de l'estomac, et que, chez l'adulte, Kenneth et Gardner, étudiant 20 cas, ont trouvé 5 fois le taux des hématies inférieur à 3 millions. Évidemment, la hernie diaphragmatique n'est que bien rarement découverte à l'origine d'une anémie d'allure primitive : peut-être sa latence clinique habituelle, l'impossibilité qu'il peut y avoir à la déceler lors de l'examen radiologique courant en station verticale l'ont-elles fait méconnaître dans quelques cas.

2° La *traduction clinique* de l'anémie est fort banale : souvent fruste, elle se limite à de la pâleur, de l'asthénie. Parfois, le syndrome est plus riche, sans cependant présenter de traits particuliers. Aucune observation ne signale toutefois l'existence d'une glossite, d'un syndrome neuro-anémique ou de modifications du fond d'œil.

Il est plus frappant de constater la variabilité, le caractère banal, ou même l'absence de troubles digestifs, si on en excepte l'anorexie, qui ne manque guère. La malformation anatomique, souvent considérable, n'enrichit guère, en effet, le tableau clinique.

Chez l'enfant, cependant, les vomissements sont fréquemment signalés ; une hypotrophie notable était le signe dominant de quelques observations.

3° Au point de vue hématologique, les anémies des hernies diaphragmatiques n'ont pas plus d'individualité. Le taux des hématies, variable, est bien rarement inférieur à 2 millions. Presque toujours il s'agit d'une anémie hypochrome, parfois même très hypochrome. Dans un de nos cas, toutefois, l'anémie est normochrome, et les variations de l'hémoglobine suivent fidèlement celles des hématies.

Deux observations d'anémie hyperchrome ont été rapportées par Pehu et par Cain.

Par ailleurs, il convient de noter l'absence ou le caractère très modéré de la réaction érythroblastique, l'absence constante de mégalocytose et d'altérations de la série blanche.

Tout se bornait, dans nos deux cas, à la diminution des hématies, à une anisocytose avec poïkilocytose accentuée. Les myélogrammes avant traitement nous ont montré une réaction érythroblastique modérée, sans mégaloblaste ; des constatations identiques ont été faites dans les autres observations.

4° L'*évolution des anémies* au cours des hernies diaphragmatiques est difficile à juger dans nombre des observations rapportées, les malades n'ayant pas été suivis assez longtemps.

En général, l'action du traitement médical est rapide et nette ; dans certains cas, elle se maintient plusieurs mois après, même en l'absence de toute thérapeutique.

En réalité, chez nombre de malades suivis plusieurs années, les choses semblent se passer différemment.

C'est ainsi qu'une petite malade de Marquézy et Tavennec présenta pendant quatre ans une série de poussées d'anémie suivies de rémissions, sans qu'il y ait toujours un parallélisme net avec le traitement suivi.

Il en fut de même chez notre deuxième malade. Pendant neuf ans, et malgré un traitement continu, l'anémie oscilla entre 2 et 3 millions d'hématies. Améliorée par une cure intensive d'Hepagyl, elle présenta, malgré la continuation du traitement, une poussée nouvelle de déglobulisation.

Ces faits paraissent imposer quelques réserves quant aux caractères évolutifs habituellement signalés ; ils prouvent que, souvent, les anémies au cours des hernies diaphragmatiques out une évolution prolongée, et ne subissent que de façon éphémère l'action du traitement anti-anémique.

5° Depuis plusieurs années, les auteurs se sont demandé quel lien pathogénique unissait l'anémie et la hernie diaphragmatique : des hypothèses variées ont été émises.

a. Un certain nombre d'anémies semblent dues à des *hémorragies répétées*, abondantes ou occultes, provenant d'une lésion locale. Ce mécanisme, particulièrement net dans les observations de Carnot et Lafitte, de de Bruin, fréquemment retrouvé lors de recherches systématiques par les auteurs anglais, nous paraît être très probablement en cause dans notre deuxième observation.

A l'origine de ces hémorragies, on trouve parfois un *ulcère gastrique associé* ; plus souvent, semble-t-il, une congestion intense de la muqueuse, avec taches hémorragiques et turgescence des veines. Il faut probablement voir, dans ces lésions, une conséquence de la gêne circulatoire : par torsion des vaisseaux, peut-être de l'étirement des plexus nerveux au niveau du collet de la hernie.

b. D'autres fois, des vomissements répétés, *des troubles digestifs intenses* dus au retard du transit gastrique jouent, peut-être, surtout chez l'enfant, un rôle important. Chez l'adulte, tout trouble digestif faisant en général défaut, cette pathogénie ne saurait être invoquée.

c. Encore plus hypothétique paraît l'action des *troubles de la sécrétion gastrique* : l'achylie est trop exceptionnellement rencontrée pour jouer un rôle déterminant. Par ailleurs, trop d'inconnues entourent encore la question des facteurs anti-anémiques du suc gastrique pour qu'on puisse conclure dès maintenant sur leur rôle dans la genèse de l'anémie des hernies diaphragmatiques. Si intéressante que soit l'observation de Marquézy et Tavennec (la présence du facteur antipernicieux dans le suc gastrique de leur malade fut démontrée par le test de Singer), elle ne paraît pas susceptible de pouvoir clore définitivement la discussion sur ce sujet.

6° Le *traitement des anémies*, au cours des hernies diaphragmatiques, doit utiliser toutes les médications usuelles : extraits hépatiques injectables divers, poudre de muqueuse gastrique (Cain et Cattan), fer sous diverses formes. Peut-être les injections de vitamine B_2 sont-elles susceptibles de constituer un utile adjuvant. Nous avons signalé, chemin faisant, l'inconstance des résultats thérapeutiques, leur faible durée, l'indépendance fréquente de l'évolution de l'anémie par rapport au traitement suivi.

Dans les quelques cas où elle a été pratiquée, la cure chirurgicale de la hernie a été suivie, en général, de la régression de l'anémie. Dans une observation de Kenneth et Gardner, la récidive de la hernie a été suivie d'une nouvelle poussée de déglobulisation, et ce fait souligne particulièrement bien la relation de cause à effet qui existe entre ces deux ordres de phénomènes.

En somme, l'anémie des hernies diaphragmatiques s'individualise par sa fréquence particulière chez l'enfant, son caractère hypochrome sans réaction érythroblastique anormale, son évolution capricieuse et prolongée, qui ne subit que partiellement l'influence de l'hépatothérapie.

LE CRISTAL VIOLET DANS LE TRAITEMENT DE L'OXYUROSE

PAR

Jean RACHET, André BUSSON et P. LAURENT

Les multiples thérapeutiques tour à tour proposées pour le traitement de cette parasitose se sont montrées particulièrement décevantes. La multiplicité des médicaments généraux et des moyens locaux est la meilleure preuve de leur inefficacité. Le résultat obtenu est le plus généralement incomplet et transitoire. Les périodes d'amélioration, un instant rapportées à la thérapeutique, correspondent le plus souvent aux périodes de calme qui existent habituellement entre deux pontes successives et pendant lesquelles les oxyures disparaissent plus ou moins complètement des selles, en même temps que s'amendent le prurit anal et les phénomènes généraux. Mais qu'il persiste quelques parasites dans les parties hautes du grêle, et surtout au niveau de sa terminaison, ou qu'une nouvelle contamination se produise, et tous les symptômes vont réapparaître à l'occasion d'un nouveau cycle. Les médicaments habituellement utilisés ne permettent pas de prévenir cette récidive ; peut-être parce qu'ils sont rarement prescrits pendant un temps suffisant, surtout parce que certains d'entre eux sont à la longue irritants et doivent être abandonnés.

Notre but n'est pas de passer en revue tous les médicaments employés jusqu'alors. Parmi tous ceux-ci, un seul paraissait, quand il était longuement et patiemment utilisé, donner quelques résultats : les sels de bismuth, préconisés par Loeper, étaient sans conteste le meilleur traitement. Mais, depuis trois ans, ce médicament a dû être rayé de l'arsenal thérapeutique, et les médecins devaient se contenter des petits moyens palliatifs locaux. La communication de Launay et Cottet sur l'action de l'acide cholalique fit espérer un moyen actif. Mais son emploi systématique pendant plusieurs mois devait nous apporter une déception de plus.

Wright, Brady et Bozicevich, dans un article du *J. A. M. A.* du 9 mars 1940, avaient signalé les heureux effets qu'ils avaient obtenus en utilisant *per os* le violet de gentiane. Sans grande conviction au début, il faut bien le dire, nous avons voulu expérimenter cette nouvelle

thérapeutique, et nous avons eu l'agréable surprise de constater son efficacité. Dans une communication à la Société de gastro-entérologie, le 8 février 1943, nous faisions connaître les heureux résultats que nous avions obtenus.

L'application du traitement à de nombreux malades, tant à notre consultation de Boucicaut qu'à celle de Tenon, pendant l'année qui vient de s'écouler, jointe aux recherches expérimentales que nous avons entreprises nous ont permis de préciser le mode d'action du produit et par suite de modifier les modalités de sa posologie, initialement calquée sur les doses américaines.

Ce sont ces résultats que nous apportons aujourd'hui.

Qu'il nous soit permis, au début de cet article, d'exprimer notre profonde reconnaissance au Dr Robert Deschiens, de l'Institut Pasteur, qui, en nous communiquant très aimablement le résultat de ses très belles recherches sur l'action anthelminthique de divers colorants dérivés du triphénylméthane et en guidant nos recherches personnelles, nous a permis de mener à bien notre expérimentation.

Sans avoir le dessein d'écrire un chapitre de parasitologie, nous croyons cependant nécessaire de mettre en lumière certaines caractéristiques de l'oxyurose, qui permettront de mieux comprendre la suite de notre étude.

Au cours des premiers stades de son existence, l'oxyure vermiculaire habite la dernière portion de l'intestin grêle. Secondairement, il émigrera dans le gros intestin, le cæcum et l'appendice. Puis les femelles fécondées gagneront le rectum, pour aller pondre à la marge de l'anus ou être expulsées.

L'accouplement a lieu dans l'intestin grêle. Après l'accouplement, les mâles meurent et sont entraînés en dehors avec les fèces. Les femelles fécondées quittent le grêle et arrivent dans le cæcum, où elles se fixent, en pénétrant plus ou moins profondément dans la muqueuse. Le moment venu, les femelles peuvent pondre dans le cæcum, mais, dans la règle, elles émigrent dans la portion terminale du gros intestin jusqu'au voisinage de l'anus. Le plus souvent, les œufs sont déposés dans les plis de l'anus, mais parfois la femelle gravide peut être expulsée avec les matières fécales, la ponte ayant lieu en dehors du tube digestif. Quoi qu'il en soit, l'œuf qui sort de l'utérus a achevé son développement embryonnaire et contient un embryon entièrement formé et replié dans sa coque. Tous les œufs, au nombre de plusieurs milliers, sont au même stade de développement, ce qui prouve que l'absence habituelle de ponte dans la paroi haute du côlon est due à des conditions locales insuffisantes.

L'oxyure évoluant directement, l'embryon étant directement pathogène, l'infestation se fait par ingestion d'œufs embryonnés. Après avoir été ingéré, le plus souvent avec des aliments, car l'auto-infestation, fréquente chez l'enfant, est rare chez l'adulte, l'œuf arrive dans l'intestin. Sa coque se ramollit et cède au niveau de l'aire poreuse. L'embryon, aussitôt mis en liberté, se transforme en une larve qui se développe sur place sans accomplir de migration dans le corps de son hôte. Les vers, devenus adultes, s'accouplent et gagnent le gros intestin pour y terminer leur développement. Classiquement, cette transformation de l'état embryonnaire à l'état adulte est de quinze jours environ. Cependant, se basant sur la clinique, certains auteurs évaluent à cinq à six semaines la durée de cette transformation.

La durée de ce cycle évolutif, très difficile à déterminer, est capitale à connaître pour l'établissement du traitement, car, pour que ce dernier soit efficace, il faudra qu'il atteigne toutes les générations successives de l'oxyure. En effet, si l'infestation a été importante, on pourra trouver des vers, à des stades différents de leur évolution, sur toute la longueur de l'intestin, car les générations successives du parasite peuvent chevaucher les unes sur les autres. Cette impossibilité de déterminer rigoureusement la durée du cycle évolutif est la cause la plus importante de la difficulté du traitement. On peut en conclure que, pour que la thérapeutique soit efficace, il faut qu'elle soit appliquée longtemps, application qui était jusqu'alors difficilement réalisable, presque tous les médicaments utilisés étant plus ou moins agressifs pour le tube digestif.

Une autre raison de la difficulté du traitement réside en ce fait que, si les larves et les œufs restent dans la lumière intestinale, il n'en est pas de même du ver adulte, qui peut pénétrer dans la paroi même de l'intestin. L'action du traitement est alors très hypothétique avec les médicaments généraux. Quant à la médication locale, elle est absolument inefficace. On a en effet rencontré des oxyures dans la tunique appendiculaire, dans la sous-muqueuse du grêle, où ils s'enkystent, et même dans le péritoine. L'hypothèse de Vuillemin, qui pensait que le ver atteignait le péritoine en traversant la paroi intestinale, est confirmée par une observation du Dr R. Deschiens, qui, avec Troisier, en 1930, trouvait, en autopsiant un chimpanzé largement infesté, un vaste abcès sous-muqueux de la paroi colique, abcès contenant du pus et des oxyures. A côté de ce dernier, ces auteurs mettaient en évidence, dans la couche musculaire, quelques vers, et, dans le tissu cellulaire sous-péritonéal, un oxyure typique sans aucune lésion dégénérative ni réactionnelle.

La nouvelle thérapeutique, préconisée par les Américains Wright et Brady, allait-elle venir à bout de cette parasitose rebelle ? Le violet de gentiane serait-il une arme efficace dans la lutte contre l'oxyurose ? Les essais cliniques que nous avons faits en 1943 nous permettaient d'espérer de bons résultats. Avec le temps, nous nous sommes rapidement aperçus que la technique de Wright et Brady, bonne dans le fond, devait être modifiée dans sa forme. L'expérimentation sur l'animal et nos essais chez l'homme devaient nous donner raison. D'autre part, après avoir longtemps utilisé le violet de gentiane, nous avons été amenés à employer le cristal violet, qui, tant au point de vue expérimental que clinique, nous paraît avoir une action incontestablement supérieure.

Expérimentation « in vitro » et sur l'animal. — L'action parasiticide, *in vitro*, du violet de gentiane a été établie par Langon en 1928, ce dernier expérimentant sur les strongles du mouton.

Dans une communication faite récemment à l'Académie des sciences, Robert Deschiens, de l'Institut Pasteur, étudie les propriétés anthelminthiques des divers dérivés du triphénylméthane. Parmi ses remarquables expériences, nous en retiendrons une, qui nous intéresse spécialement, se rapportant à notre sujet : c'est l'action *in vivo* du violet de gentiane sur l'oxyure de la souris, *Scyphacia obvelata* (Rudolphi, 1802).

Mode d'action du colorant. Action sur le ver adulte. — Nous avons utilisé la technique de Robert Deschiens.

1° Six souris infectées reçoivent quotidiennement, pendant huit jours, par voie anale, une injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 2000 de cristal violet dans l'eau distillée. Le traitement est parfaite-

ment supporté. Le neuvième jour, leur autopsie est pratiquée : les animaux sont complètement stérilisés. On ne trouve que chez deux d'entre eux quelques oxyures, mais ils sont morts. L'intestin est prélevé depuis le pylore jusqu'au rectum. Dans cet intestin, on ne voit pas, macroscopiquement, la plus petite trace de cristal violet. Des coupes sont pratiquées à différents étages du tube digestif. Des fragments sont prélevés, congelés dans les deux heures qui suivent, examinés au microscope sans coloration ou colorés légèrement à l'éosine. La muqueuse apparaît parfaitement normale, nulle part on ne trouve d'inclusion ou même de coloration violette.

Ainsi, on peut conclure que, vingt-quatre heures après un traitement prolongé au cristal violet, ce dernier est complètement éliminé et, s'il passe dans la circulation générale en pénétrant la muqueuse intestinale, il ne laisse aucune trace de sa pénétration.

2° De nouvelles souris reçoivent une injection intestinale de 1 centimètre cube de la même solution et sont autopsiées dix, huit, six et trois heures après. Pratiquement, au bout de huit heures, le cristal violet a complètement disparu du tube digestif. Il faut savoir que la dose de 1 centimètre cube de la solution est calculée pour que tout le tractus intestinal soit injecté jusqu'au pylore. Si la quantité injectée est supérieure à 1 centimètre cube, le pylore est forcé et la souris meurt.

Trois heures après l'injection, l'intestin autopsié est rempli de colorant. Il est prélevé depuis le pylore jusqu'au rectum, lavé doucement, coupé à différentes hauteurs. Les fragments prélevés sont congelés immédiatement et examinés au microscope, sans coloration ou légèrement colorés à l'éosine. Dans ce cas encore, nulle part on ne trouve de trace de cristal violet.

Ces expériences permettent de conclure que le cristal violet ne pénètre pas dans la muqueuse intestinale. Son action est locale; il tue le ver par contact direct, en créant un milieu dans lequel l'oxyure ne peut vivre.

3° Mais, si la modification du milieu biologique peut être un facteur du pouvoir anthelminthique du cristal violet (son *p*H est de 6), il est indéniable que le colorant est surtout toxique pour le ver.

Chez un malade traité, les oxyures expulsés dans les selles sont violets. Est-ce par imbibition ou parce qu'il ingère le violet que le ver prend la coloration ? Un amas de quelques dizaines d'oxyures, prélevés dans les selles d'un malade traité, est inclus dans la paraffine, et des coupes sont pratiquées. L'examen microscopique montre que seul le tube digestif du ver est coloré en violet. D'ailleurs, une technique plus simple consiste à examiner au petit grossissement du microscope un oxyure coloré. On voit parfaitement par transparence le dessin du tube digestif, que seul a pris la coloration, et on distingue très nettement des amas violets à la partie antérieure de l'intestin.

Si l'on se place sur le plan clinique et pratique, il faut se souvenir que les oxyures se trouvent répartis dans toute la cavité intestinale, depuis la partie haute de l'intestin grêle jusqu'à l'anus. Les localisations rectale ou anale du ver n'ont pas une grande importance, car, d'une part, l'oxyure est expulsé avec les matières fécales et, d'autre part, les femelles meurent après la ponte.

Il suffira, par conséquent, de répartir la dose de médicament en plusieurs prises dans la journée de façon qu'il y ait toujours du colorant dans la cavité intestinale. Cependant, comme l'expérience montre une intolérance gastrique très nette pour le cristal violet, il faudra porter le produit dans la cavité intestinale. On y parviendra en utilisant des capsules glutinisées. Le point délicat est essentiellement une glutinisation juste suffisante des capsules, qui devront s'ouvrir dès qu'elles se trouveront en contact avec le milieu intestinal.

Depuis que l'action anthelminthique du violet de gentiane a été précisée, des capsules très différentes ont été utilisées ; certaines d'entre elles nous ont donné de piètres résultats, que nous avons pu attribuer par la suite à une glutinisation trop poussée de certaines capsules, qui mettent parfois jusqu'à quatre heures pour se dissoudre dans le suc intestinal.

Toutefois, en supposant une glutinisation optima, si la thérapeutique est efficace sur les oxyures qui se trouvent dans la lumière intestinale, ceux qui auront pénétré, et ils le font parfois profondément, dans la paroi de l'intestin, ou qui auront subi une migration hors de l'intestin ne pourront être atteints puisque le produit ne pénètre pas la muqueuse. Il en sera de même pour les vers qui se seront enkystés dans la paroi ou pour ceux qui se trouveront à l'état larvaire dans cette paroi (cette dernière éventualité étant d'ailleurs exceptionnelle). Dans tous ces cas, il suffira, pour agir efficacement, de savoir prolonger assez longtemps le traitement. Le cycle complet de l'oxyure étant en moyenne de quinze jours à trois semaines, plusieurs cures de violet, séparées par des intervalles de repos, viendront à bout de toutes les générations successives de vers, et le traitement devra ainsi s'étager sur un mois et demi à deux mois.

Action sur les œufs. — Cependant, si l'action du cristal violet sur l'oxyure adulte est certaine et si, par des cures répétées, on arrive à débarrasser le malade de sa parasitose, on devait se demander si, en agissant sur les œufs, on ne pourrait pas abréger la durée du traitement et obtenir les mêmes résultats.

Pour ce faire, il faudrait que le colorant provoquât la destruction des œufs, ce qui permettrait de ne pas attendre le complet développement d'une ou de plusieurs générations de vers.

1° Des œufs d'oxyures humains placés à la température du laboratoire dans une solution de cristal violet à 1 p. 2 000 et examinés deux, quatre et six heures après restent inchangés et ne se trouvent pas colorés. Vus le lendemain, soit vingt-quatre à trente-six heures après, les œufs sont uniformément colorés en violet et n'ont par ailleurs subi aucune modification dans leur structure. Cette expérience confirmerait un fait bien connu en parasitologie : à savoir que l'œuf vivant présente une cuticule chitineuse et graisseuse qui empêche l'action du colorant, tandis que la cuticule de l'œuf mort a subi des modifications qui permettent sa pénétration. En fait, seul l'œuf mort se laisse colorer, tandis que l'œuf vivant reste hors d'atteinte du cristal violet.

2° Robert Deschiens a bien voulu nous communiquer récemment les résultats d'expériences qu'il poursuit et qui seront publiées incessamment.

Des œufs d'oxyure de souris placés dans de l'eau distillée à une température de 37° se développent normalement. L'œuf gyriniforme subit des modifications successives pour donner, au bout de quelques heures, un embryon vermiforme. Ce dernier, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, donne naissance à une larve qui perfore la coque de l'œuf et est ainsi mise en liberté.

Si, sur cette préparation d'œufs ayant subi un début

de développement, on ajoute quelques gouttes de solution à 1 p. 2 000 de cristal violet, l'évolution se poursuit comme précédemment, avec la différence cependant que l'œuf se colore et que l'embryon mis en liberté est coloré. Ainsi le cristal violet ne gêne en rien le développement de l'œuf *in vitro*. Ce n'est que secondairement que la larve meurt en deux à trois heures dans la solution de cristal violet.

3° Nous avons refait la même expérience sur des œufs d'oxyures humains. Nous n'avons observé aucun développement de l'œuf dans l'eau distillée à la température de 37°, et la même expérience pratiquée dans une solution de cristal violet à la même température a confirmé les résultats que nous avions obtenus à la température du laboratoire, à savoir la coloration très tardive de l'œuf, vingt-quatre à trente-six heures après, sans modification de sa structure.

4° D'autre part, l'examen de selles de malades traités ne nous a jamais montré d'œufs colorés.

Nous conclurons donc que le cristal violet n'agit pas sur les œufs, ce qui explique l'insuccès des cures insuffisantes et les récidives de la parasitose chez les malades qui n'ont pas suivi un traitement assez prolongé pour atteindre les différentes générations du parasite.

Le cristal violet. Sa toxicité. Son élimination. — Le cristal violet est un dérivé hexaméthylé du triphénylméthane. Son *p*H est égal à 6.

Son étude toxicologique nous a été très aimablement communiquée par le Dr Jacques Bruneau. Administré au cobaye aux doses uniques de 2, 5 et 10 centigrammes (cette dernière dose correspondant à une dose massive de 7 grammes chez l'homme), son absorption n'a entraîné aucune manifestation d'intolérance.

Par ailleurs, l'administration répétée de 2 centigrammes par kilo et par jour, pendant six jours de suite, a été également pratiquée sans incident. Cette dose correspond chez l'homme à une absorption quotidienne de 1gr,20, soit 7gr,20 en 6 jours.

Le Dr R. Deschiens a pu faire absorber au lapin 6 centigrammes par kilo et par jour, pendant dix jours, sans le moindre incident, dose qui correspond chez un homme de 70 kilogrammes en une prise quotidienne de 4gr,20, soit 42 grammes en dix jours.

La dose maxima mortelle a été chez le lapin de 10 centigrammes par kilo et par jour pendant trois jours, soit chez l'homme 7 grammes par jour et 21 grammes au total.

Il résulte de ces chiffres que le cristal violet n'est pas toxique, surtout aux doses thérapeutiques, qui restent très éloignées de ces doses expérimentales.

L'élimination du colorant semble se faire uniquement par les fèces, qui prennent une coloration violet foncé. Les urines ne sont pas colorées. Cependant, comme il n'y a pas encore de réaction qui permette de rechercher et de doser le colorant, ce chapitre reste encore très imprécis.

Posologie. — Il faut distinguer pour la thérapeutique deux cas bien différents :

1° *L'oxyurose chronique permanente*, où le sujet parasité accuse des troubles divers, au premier rang desquels se place le prurit anal, depuis des mois et parfois des années, et expulse à chacune de ses selles plusieurs vers ;

2° *L'oxyurose intermittente*, où la gêne fonctionnelle et l'expulsion des vers ne surviennent que périodiquement, mais régulièrement tous les mois, ne durent que quelques jours et sont souvent à leur acmé au changement de lune.

Dans notre communication à la Société de gastro-entérologie, nous basant sur les résultats américains, nous avions prescrit deux cures de six jours séparées par une semaine d'intervalle, chaque cure comprenant la prise quotidienne *per os* de 6 capsules glutinisées contenant 30 milligrammes de violet de gentiane chacune.

Cette posologie était nettement insuffisante, et nous avons été amenés à augmenter à la fois les doses quotidiennes, le nombre et la durée des cures.

Dans l'oxyurose permanente, le traitement consiste, *chez l'adulte*, en l'absorption par voie buccale, chaque jour et pendant huit jours, de 8 capsules glutinisées de cristal violet réparties en 4 prises de 2 capsules dans la journée. Chaque capsule contient 3 centigrammes de cristal violet, soit 24 centigrammes par jour. Le traitement complet comporte non plus deux cures de six jours, mais quatre cures de huit jours séparées par une semaine d'intervalle entre chacune d'entre elles.

Il faut donc prescrire pour le traitement complet : 30 milligrammes de cristal violet pour une capsule glutinisée n° 256. Le malade prend ainsi par cure 1gr,92 et 7gr,68 pour tout le traitement.

Chez l'enfant, il faut donner, à partir de trois ans, 1 centigramme par jour et par année d'âge apparent, et non pas réel, réparti en 4 doses avant les 4 repas, en suivant le même rythme que chez l'adulte.

Ainsi, pour un enfant de sept ans ayant un poids correspondant à son âge, on prescrira 1 centigramme de cristal violet pour une capsule n° 224. L'enfant avalera 7 capsules par jour pendant huit jours, soit 2 le matin, 2 à midi, 1 à 4 heures et 2 le soir. Il fera ainsi 4 cures séparées par une semaine d'intervalle et aura ainsi absorbé 0gr,56 de cristal violet par cure et 2gr,24 au total.

Dans l'oxyurose intermittente, la cure sera faite une fois par mois en tenant compte de la période où les manifestations dues au parasite sont à leur acmé. Elle consistera en la prise *per os* quotidiennement de 8 capsules glutinisées de 3 centigrammes chacune de cristal violet, réparties en quatre fois. Elle durera dix jours, ne sera pas répétée, mais renouvelée chaque mois, pendant trois à quatre mois. La conduite thérapeutique ultérieure sera fonction des résultats obtenus.

Dans tous les cas, nous ne saurions trop insister sur l'impérieuse nécessité d'une glutinisation juste suffisante des capsules, qui doit être telle qu'elle permette à ces capsules de passer dans l'estomac sans se modifier et de n'être digérées que dans l'intestin, mais le plus haut possible, idéalement dans le duodénum. En effet, une glutinisation trop poussée, et c'est ce qui explique certains insuccès qui nous ont été signalés, a comme conséquence l'ouverture des capsules à un niveau plus ou moins bas de l'intestin, voire même leur élimination sans modification dans les fèces. Au contraire, des capsules insuffisamment glutinisées pourront s'ouvrir dans l'estomac et provoquer des phénomènes d'intolérance plus ou moins marqués, tels que nausées, vomissements, céphalée, malaise général, vertiges..., d'ailleurs sans gravité.

Peut-on parler de contre-indication ? Wright déconseille le traitement dans tous les cas d'affection hépatique ou rénale, dans l'intoxication éthylique, dans les maladies du tube digestif. Nous avons traité sans aucun inconvénient des entéritiques et des petits hépatiques. De plus, comme le produit n'est pas absorbé, mais agit localement, et qu'en outre il n'est pas toxique, il semble qu'il n'y ait aucune contre-indication vraie.

Les auteurs américains notent *quelques incidents* : ce sont des nausées, des vomissements, des vertiges, de

la diarrhée, des coliques. Ils semblent très rares. Il suffit alors de diminuer les doses. Dans aucun cas nous n'avons été amenés à interrompre le traitement.

Résultats. — Les résultats sont excellents. Sur 43 malades que nous avons traités, nous n'avons noté aucun échec, et tous out été pratiquement débarrassés de leur parasitose. 16 d'entre eux présentaient une oxyurose permanente et importante, avec une émission quotidienne d'une vingtaine d'oxyures; 4 avaient une infestation massive, expulsant quotidiennement plus de cent vers. Les autres se plaignaient d'un prurit anal qui n'avait pas été précédemment expliqué et émettaient deux à trois vers à chaque selle.

Après la première cure de huit jours, tous nous annoncent sinon la disparition totale de leurs troubles, du moins une amélioration très nette de leur état. Chez 29 d'entre eux, les oxyures ont complètement disparu des selles. Les autres trouvent par intermittence quelques rares vers qui persistent. Chez tous, le prurit a totalement disparu.

Après une semaine d'interruption du traitement, une deuxième cure vient à bout des oxyures qui avaient résisté à la première, et on peut parler de guérison chez nos 43 malades.

Cependant, en ne bornant le traitement qu'à deux cures, si les résultats immédiats sont excellents, les résultats éloignés le sont moins, car, au bout de quelques mois, 14 de nos malades qui avaient été débarrassés de leurs parasites voient réapparaître quelques oxyures dans leurs selles, en même temps qu'ils se plaignent d'une gêne fonctionnelle légère, en rien cependant comparable au prurit qu'ils accusaient antérieurement. Sauf dans deux cas, une nouvelle cure a réduit définitivement cette parasitose résiduelle, toujours minime. Ces échecs partiels sont une indication formelle à prolonger le traitement assez longtemps, de façon à être certain de bien atteindre toutes les générations successives de vers. C'est dire la nécessité des quatre cures que nous avons instituées après les premiers mois d'essai.

Nous insisterons sur le fait qu'aucune autre thérapeutique, notamment locale, n'a été appliquée pendant le traitement. Les résultats très satisfaisants que nous avons constatés ne peuvent être attribués qu'au cristal violet et à lui seul. Il nous apparaît avoir une action incomparablement plus efficace que celle de tous les anthelminthiques utilisés jusqu'ici. L'avenir nous dira si, comme nous le pensons, on peut le considérer comme le médicament spécifique de cette parasitose si rebelle qu'est l'oxyurose.

LA GREFFE BRÉPHOPLASTIQUE INTRA-OCULAIRE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE CHEZ LA SOURIS

PAR

Raoul-Michel MAY et M. COQUOIN-CARNOT

D'importantes discussions ont eu et ont encore lieu en ce qui concerne les rapports des divers types cellulaires de la muqueuse gastrique. Certains auteurs déduisent de leurs recherches une origine commune avec différenciation ultérieure de chaque type, tandis que d'autres chercheurs croient que leur filiation est entièrement distincte, notamment pour les cellules principales et les cellules bordantes.

Ces discussions d'ordre histologique ont un retentissement direct sur la physiologie et la clinique de la muqueuse gastrique.

L'un de nous (M. C.-C.) a repris cette question en faisant appel à trois techniques différentes : 1° la régénération de la muqueuse gastrique après ulcère expérimental par exérèse ; 2° la greffe de cette muqueuse ; 3° la culture de la muqueuse gastrique.

Nous avons déjà exposé (1939) les résultats de la première technique. La troisième est momentanément interrompue par les conditions de travail actuelles. Nous ne parlerons donc ici que de la seconde, celle de la greffe de la muqueuse gastrique.

Nous avions cherché à observer, dans la cytogenèse de la muqueuse gastrique chez l'embryon et le nouveau-né de la souris, la formation différentielle et l'évolution ultérieure de ses différents types cellulaires. Mais leurs phases formatives chevauchent et s'intriquent dans la cytogenèse normale. Aussi avons-nous cru bon d'employer, dans ce but, la technique de la greffe bréphoplastique intra-oculaire.

La greffe de muqueuse adulte n'est possible, ainsi que l'a montré Carnot dès 1904, que dans des autotransplantations, et est inapplicable à nos recherches actuelles. Par contre, la greffe bréphoplastique (greffe embryonnaire) est une homogreffe de tissu non encore évolué. Elle permet de soustraire la muqueuse gastrique en formation à ses rapports nerveux normaux et à l'influence des premières digestions, et à ne la laisser soumise qu'aux influences humorales et hormonales de l'adulte porte-greffe. Nous avons pensé que ceci permettrait aux différents types cellulaires de se développer de façon plus indépendante les uns par rapport aux autres. Nos observations ont corroboré ce point de vue.

Nous avons employé la technique de la greffe bréphoplastique que l'un de nous (R.-M. M.) a appliquée pour la première fois au tissu cérébral (1930), puis à la thyroïde (1933), à l'hypophyse (1937) et à de nombreux autres tissus (1939).

Dans le cas de la muqueuse gastrique, nous disséquons l'estomac chez des souriceaux nouveau-nés, soit avant la première tétée, soit pendant la première digestion. Nous prélevons la partie fondique, en délaissant, autant que possible, la muqueuse du cardia à type œsophagien. Mais la limite de cette dernière n'étant pas bien visible chez le nouveau-né, nous n'avons pas toujours pu l'éliminer complètement dans les greffes.

La partie de l'estomac qui doit être transplantée est découpée en petits fragments d'environ 1 millimètre carré. Ceux-ci sont lavés dans de l'eau physiologique stérile, puis introduits, au moyen d'une pipette, dans la chambre antérieure de l'œil d'une souris adulte de l'un ou de l'autre sexe.

L'estomac du fœtus est stérile et celui du nouveau-né peu septique : aussi n'avons-nous eu qu'un nombre restreint de cas d'infection. Ceux-ci sont faciles à dépister et à rejeter, car la chambre antérieure des yeux infectés est opacifiée par le pus, tandis que les yeux non infectés montrent une chambre antérieure parfaitement transparente, où l'on discerne facilement le greffon. Dans un certain nombre de cas, un petit îlot infectieux a été rapidement résorbé sans autre conséquence que de retarder quelque peu l'évolution du greffon.

Nous avons étudié les coupes des yeux porte-greffe après coloration à l'hématoxyline. au fer, à l'hémalun-érythrosine, et, pour le chondriome, au moyen de la fixation Dietrich-Parat et de la coloration de Volkonsky.

L'examen histologique des yeux porte-greffe a montré, dans tous les cas, l'organisation et l'accroissement du transplant.

Quarante-huit heures après l'implantation, le greffon est composé d'une partie centrale peu organisée, mais richement vascularisée et contenant de nombreux polynucléaires, d'une partie musculaire, et, à la périphérie, d'un épithélium simple rectiligne à cellules cubiques.

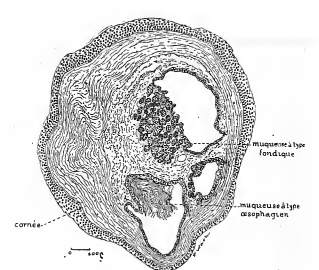
Les troisième et quatrième jours, on observe un greffon augmenté de volume, dont le substratum conjonctif est toujours peu organisé. A la surface, l'épithélium est à présent nettement de type gastrique, composé de cellules hautes, mucigènes, à noyau basal, serrées les unes contre les autres. Cet épithélium est maintenant plissé et forme des villosités. Dans un certain nombre de cas, on reconnaît déjà quelques glandes gastriques simples, dont le type cellulaire est difficile à identifier. Ces cellules ont toutes, en particulier, un chondriome formé de bâtonnets fins, ténus, peu nombreux, peu intensément colorés, et ne rappelant en rien le chondriome des cellules glandulaires typiques, qui, lui, est composé de chondriocontes assez épais et plus intensément colorés.

Au cinquième jour, l'épithélium, toujours sur un substratum conjonctif important, forme des villosités accentuées. Les glandes sont simples, non ramifiées, mais déjà assez nombreuses ; leurs cellules ont l'aspect de cellules principales, dont elles possèdent le chondriome. On voit apparaître, à ce stade, sur un petit nombre de greffons, un autre type cellulaire, celui des cellules éosinophiles ou bordantes. Ces dernières sont plus volumineuses que les autres cellules, leur cytoplasme est clair, leur noyau volumineux. Mais elles ne sont pas encore rejetées à la périphérie de la glande et sont incluses parmi les autres cellules.

Au sixième jour, les greffons ont beaucoup changé d'aspect. A ce stade on reconnaît facilement une muqueuse fondique typique. Les cellules épithéliales sont hautes, serrées, et sécrètent du mucus. Au-dessous d'elles on observe de nombreuses glandes ramifiées, constituées par des cellules principales et des cellules bordantes, les unes et les autres typiques, et facilement reconnaissables. La partie muqueuse des greffons est maintenant beaucoup plus importante que la partie conjonctive, mais cette dernière est bien organisée.

Dans les jours suivants, les transplants augmentent de volume, et leur partie muqueuse s'épaissit encore, mais ne montre plus de notables transformations. C'est vers les dixième à douzième jours après l'implantation que les greffons présentent une muqueuse fondique d'aspect adulte et tout à fait normale. Vers cette époque apparaissent de grandes cavités kystiques dues à l'accroissement continu de l'épithélium, déjà vues par Carnot (1904) dans ses autogreffes de muqueuse gastrique.

Un mois après la greffe, le tissu implanté montre encore des mitoses en assez grand nombre. Tout le centre du greffon est formé de tissu conjonctif, qui a pris beaucoup d'extension. La muqueuse a un aspect normal, mais n'est présente qu'au pourtour de la greffe, car elle est relativement peu épaisse, moins que vers le quinzième ou seizième jour (voy. fig.).



Œil de souris : greffe bréphoplastique d'estomac un mois après l'implantation.

Nous pouvons résumer nos observations de la façon suivante :

1° La formation de la muqueuse gastrique ne dépend ni de son innervation, ni de son fonctionnement physiologique ;

2° Ses différents types cellulaires, avec leur chondriome caractéristique, apparaissent à des moments propres à chacun d'eux, l'épithélium simple au deuxième jour après l'implantation, l'épithélium muqueux au troisième jour, les glandes et les cellules principales au cinquième jour, les cellules bordantes au sixième jour, d'abord au fond des glandes, puis au niveau du collet au huitième jour.

Ainsi, la greffe bréphoplastique de la muqueuse gastrique nous a permis d'isoler la cytogenèse de chaque type cellulaire, et d'en étudier les modalités particulières.

Alors que, dans les autogreffes de muqueuse gastrique adulte faites par Carnot, la muqueuse du greffon se simplifie et subit une transformation mucoïde, la greffe bréphoplastique de cette même muqueuse permet à chaque type cellulaire de se former et de persister. Les différentes variétés cellulaires, bien caractérisées, ont une apparence morphologique normale ; nous continuons actuellement ces recherches, dans le but de vérifier leur valeur fonctionnelle.

(Laboratoire d'Anatomie et d'Histologie comparées de la Sorbonne.)

Travaux cités.

CARNOT (P.), Sur l'évolution des greffes de la muqueuse gastrique (*C. R. Soc. biol.*, 1904, t. LVI, p. 274-277).
CARNOT (P.), Les greffes muqueuses ; leur application au traitement des ulcères gastriques (*C. R. Soc. biol.*, 1908, t. LXIV, p. 726-729).
CARNOT (P.), et COQUOIN-CARNOT (M.), Réparation accélérée, par l'acénaphtène, des ulcères gastriques expérimentaux (*C. R. Soc. biol.* 1939, t. CXXXI, p. 514-518).
MAY (R.-M.). La greffe dans l'œil de rat blanc adulte du tissu cérébral de rat nouveau-né (*Arch. d'anat. microsc.*, 1930, t. XXVI, p. 433-445).
MAY (R.-M.), Action vicariante durable de la greffe intraoculaire de thyroïde de raton nouveau-né sur le développement du rat blanc éthyroïdé (*Arch. de biol.*, 1933, t. XLIV, p. 149-178).
MAY (R.-M.), La greffe bréphoplastique de l'hypophyse chez le rat (*C. R. Assoc. anatomistes*, 32e réunion, Marseille, 1937, p. 294-303).
MAY (R.-M.), Nouvelles recherches sur la greffe bréphoplastique (*Arch. d'anat. microsc.*, 1939, t. XXXV, p. 147-199).

L'ILÉUS ALIMENTAIRE, OCCLUSION D'ACTUALITÉ

PAR

Alain MOUCHET

L'occlusion intestinale aiguë par corps étranger alimentaire semble n'avoir été que rarement observée en France, puisque je n'ai pu en relever que trois observations publiées dans notre pays : celle du professeur Grégoire, incomplète d'ailleurs (*Bull. et Mém. Soc. nation. de chirurgie*, 1921), celle de Hertz (*Bull. et Mém. Soc. nat. de chirurgie*, mars 1925) et enfin celle de Desjacques et Bondet (*Lyon médical*, 18 juin 1939). Remarquons d'ailleurs que, dans ces trois observations, il s'agit d'occlusion intestinale du grêle par figues sèches.

Ayant eu l'occasion d'opérer récemment deux malades atteints d'occlusion alimentaire, j'ai publié ces deux observations à l'*Académie de chirurgie* le 12 janvier dernier. A la suite de ma communication, un certain nombre de cas d'iléus alimentaire furent présentés : deux par M. Barbier ; deux par MM. Sénèque et Roux ; un par M. le professeur Mocquot ; deux par M. Moulonguet et quatre par M. le professeur Mondor.

Je crois que l'iléus alimentaire revêt, tout comme la dilatation aiguë spontanée de l'estomac, dont il se rapproche par certains côtés, un véritable intérêt d'actualité. C'est en effet surtout en période de restrictions alimentaires que ce type d'occlusion se rencontre. La faim et la gloutonnerie en sont les facteurs déterminants.

A titre documentaire, je résumerai très rapidement, parce qu'elles sont assez schématiques, les deux observations que j'ai publiées.

OBSERVATION I. — Appelé le 4 mars 1943 auprès d'une femme de quarante-huit ans, en état d'occlusion intestinale depuis plus de trente heures, je constate l'existence d'un météorisme très discret et d'une douleur localisée au niveau de l'abdomen, en regard d'une cicatrice médiane sous-ombilicale pratiquée pour hystérectomie plusieurs années auparavant. Cette femme, qui souffre de violentes coliques, qui vomit, présente un état général excellent, et à la radioscopie on voit plusieurs niveaux liquides dans l'aire centrale de l'abdomen. Portant le diagnostic d'occlusion aiguë du grêle probablement par bride, j'ouvre le ventre par incision médiane sous-ombilicale. Je trouve du grêle fortement distendu et du grêle plat rubané ; à la jonction de ces deux zones, une masse intra-intestinale de consistance grenue, située à la partie moyenne de l'iléon. Par entérotomie, j'extrais un magma fibreux formé de fibres cellulosiques enchevêtrées qui obstruent l'intestin sur une longueur d'une douzaine de centimètres. Suture de l'intestin. Guérison.

L'interrogatoire a permis d'apprendre que cette femme s'était nourrie exclusivement, les jours précédents, de carottes.

OBS. II. — Le 26 mai 1943, M. R..., trente ans, est hospitalisé d'urgence avec le diagnostic d'occlusion intestinale. Cet homme, revenu du midi de la France, où il avait peu et mal mangé, a fait, depuis trois jours, chez lui, de copieux repas composés essentiellement de haricots verts. Brusquement sont apparus des phénomènes d'occlusion intestinale avec coliques et météorisme.

A l'examen, on est frappé par l'existence d'un météorisme énorme et dont l'installation a été très rapide. Pas de clapotage, mais, à la radioscopie, une aéro-iléie considérable. L'état général est conservé, le facies est bon. Avec le diagnostic d'occlusion aiguë du grêle de cause indéterminée, j'interviens d'urgence et je trouve dans le ventre, baignant dans un épanchement séreux, les anses grêles fortement distendues. La dilatation atteint également le côlon, mais elle prédomine sur le grêle. Ce n'est qu'après évacuation de l'intestin à l'aspirateur que je peux sentir, dans le jéjunum, un amas grenu qui occupe 20 à 30 centimètres d'intestin.

Entérotomie sur la masse, extraction de 300 grammes de fibres cellulosiques enchevêtrées (fibres de haricots).

Suture, mise en place d'une aspiration duodénale continue ; guérison, après quelques incidents, notamment après persistance pendant plusieurs jours d'une dilatation gastrique qui a nécessité des lavages, car la sonde nasale était obstruée par des débris alimentaires.

Me basant sur les 110 cas que j'ai pu retrouver dans la littérature, je voudrais tracer rapidement ici le tableau de l'occlusion alimentaire. On sait qu'elle a été souvent observée en Allemagne, en Autriche et en Russie pendant les dures années qui ont suivi la guerre de 1914-18. Mais, depuis 1940, c'est dans les pays d'Occident que l'on en a vu de nombreux exemples ; en Belgique, Vonken pouvait en signaler une quinzaine de cas dont d'ailleurs cinq seulement peuvent être retenus, les autres manquant des précisions indispensables. Il semble donc que ce ne soit pas un facteur racial qui explique la fréquence dans tel ou tel pays de ce type d'occlusion, mais bien plutôt les restrictions alimentaires qui obligent les populations à se nourrir d'aliments grossiers et indigestes.

Voici, brièvement exposées, quelques considérations d'ordre statistique. Sur 110 cas que j'ai pu retenir, il en est 92 où le *sexe* est spécifié, et je trouve 41 hommes, 51 femmes. Rien n'est plus variable que *l'âge des sujets*. Il est mentionné dans 77 observations, et je note : 6 cas jusqu'à dix ans ; 8 cas de dix à vingt ans ; 5 cas de vingt à trente ans ; 9 cas de trente à quarante ans ; 17 cas de quarante à cinquante ans ; 13 cas de cinquante à soixante ans ; 12 cas de soixante à soixante-dix ans ; 6 cas de soixante-dix à quatre-vingts ans ; 1 cas au delà de quatre-vingts ans.

La doyenne d'âge est une femme de quatre-vingt-six ans (Moulonguet) ; la benjamine, une fillette de cinq ans (Rohrhirsch). Dans l'ensemble, le maximum de fréquence s'observe de quarante à soixante-dix ans.

Il est bon de souligner le rôle de certains *facteurs prédisposants*. Il faut de toute évidence, pour faire un iléus alimentaire, *manger gloutonnement, et en grande quantité, des aliments indigestes*. Mais, en outre, l'*état de la dentition* joue un rôle certain. C'est ainsi que l'on peut relever 13 cas d'iléus alimentaires survenus chez des *édentés*, le plus souvent complets. Le plus bel exemple est fourni par

l'homme édenté de Caylor et Nickel, qui fit, à un intervalle de trois mois, deux iléus alimentaires successifs. La mauvaise dentition et l'absence de mâchage des aliments jouent un rôle non seulement chez les sujets âgés, mais également chez l'enfant, ce qui explique la fréquence de l'iléus alimentaire chez les jeunes. On a invoqué d'autres causes prédisposantes. Je retiendrai surtout le rôle que *les sténoses intestinales* préexistantes jouent dans l'arrêt du corps étrangers. Dans 7 cas, l'amas végétal s'est arrêté au niveau d'une sténose du grêle, soit sténose post-opératoire, soit sténose tuberculeuse. Le rôle des coudures intestinales a été également signalé dans deux observations. Enfin, dans un cas, c'est une bride venue d'un diverticule de Meckel qui semble avoir favorisé l'arrêt du bol alimentaire, tandis que dans deux autres cas (Mondor, Sénèque), c'est au niveau d'une hernie que l'arrêt du corps étranger s'est effectué. Des iléus alimentaires ont été signalés chez des sujets porteurs de néoplasmes coliques, mais ce sont là des faits discutables; car il est fréquent, en opérant des cancers sténosants, de trouver en amont de la virole néoplasique des débris alimentaires plus ou moins agglomérés sans qu'on puisse les rendre directement responsables des phénomènes occlusifs.

A titre anecdotique, je rappellerai rapidement la liste des aliments qui ont été cause des iléus alimentaires. Elle est fort longue. Viennent tout d'abord *les fruits* : peaux et pépins de raisin (11 cas) ; figues sèches (7 cas) ; oranges (6 cas) ; noyaux de cerise (5 cas) ; pêches (5 cas) ; pommes (4 cas) ; poires sèches (3 cas) ; groseilles (2 cas) ; abricots et prunes (2 cas) ; fruits cuits (2 cas) : fruits secs (1 cas). Enfin, un fruit de consommation courante en Amérique, le plaqueminier ou kaki (1 cas). Mais, ce qui est à peine croyable, c'est soit la quantité, soit le volume des fruits ingérés.

Le volume. — L'opéré de Hertz avale d'un seul coup, sans les mâcher, deux figues sèches trempées dans du lait. Les malades de Chalmers, d'Alexander et Heer obstruent leur iléon par une figue entière, ainsi que les malades de Desjacques et Grégoire. Bloch extrait de l'intestin de son opéré deux moitiés d'orange. Il est juste de reconnaître qu'assez souvent ces fruits sont avalés secs et que leur volume augmente considérablement au cours de leur transit dans le tube gastro-intestinal par absorption des sucs digestifs qui les font gonfler sans les dissocier.

La quantité. — La quantité des fruits ingérés est parfois stupéfiante. Le jeune paysan d'Eliott, qui était affamé entre à sa descente du train dans un verger californien et mange deux douzaines d'oranges en quelques minutes. Eichorst extrait, par colostomie, chez son malade, 909 noyaux de cerise. Ces exemples de gloutonnerie pourraient être multipliés.

Si nous passons *aux légumes*, nous constatons que les fibres de champignons tiennent la tête, avec 9 cas d'iléus alimentaire. Puis viennent les haricots verts (5 cas), les pommes de terre (4 cas), les carottes crues (4 cas), enfin la choucroute (1 cas), ainsi que les endives, les fèves, les lentilles, les pois chiches, les asperges, les haricots blancs (1 cas). Il n'est pas inutile de dire que, dans l'immense majorité des cas, les aliments ont été avalés soit sans être mâchés (fragments de pommes de terre de 15 grammes, par exemple), soit en énorme quantité, comme c'est le cas du malade de ma seconde observation qui, dans les trois jours qui avaient précédé son occlusion, avait mangé des haricots verts par platées entières.

Les amas de graines sont une cause plus rare d'iléus. En dehors du blé (1 cas), du seigle (1 cas), du maïs (2 cas), ce sont les graines d'avoine (3 cas) et surtout le son (5 cas) qui peuvent s'agglomérer en véritables boules, à tel point d'ailleurs qu'en Amérique Fantus et Kopstein se sont demandé si le son ne pouvait pas entraîner une obstruction intestinale et qu'ils s'inquiétaient, devant l'utilisation du son dans le traitement dela constipation, de pouvoir relever dans la littérature quatre cas d'iléus après absorption de son.

Sous la rubrique « divers », je groupe certains aliments vraiment hétéroclites : le pain de guerre allemand (3 cas), les graines de pavots (2 cas), cacahuètes et fragment osseux (1 cas), pépins de melon (1 cas), concombre (1 cas), écailles de poisson (1 cas) et enfin œuf de tortue (1 cas). Je puis clore cette longue liste par « une cause peu banale et fréquente d'occlusion intestinale d'origine alimentaire, le repas de sauterelles ». C'est Calevaert qui nous déclare qu'au Congo belge les indigènes considèrent la sauterelle comme un mets de choix et que, souvent, dans leur hâte à absorber cette manne céleste, ils ne prennent pas la peine d'ôter les pattes et les ailes, dont la chitine constitue un excellent matériel d'obstruction intestinale.

Si je cherche à préciser le *siège de l'arrêt* du bol alimentaire, je constate que c'est au niveau de l'iléon et de l'iléon terminal qu'il se produit dans l'immense majorité des cas. Rien d'étonnant à cela d'ailleurs, en raison de la situation déclive de l'iléon terminal, de la diminution progressive du calibre du grêle et du péristaltisme moins accentué à ce niveau. Sur 100 observations où le siège de l'iléus est précisé, je relève : 75 arrêts au niveau de l'iléon ; 10 arrêts au niveau du jéjunum ; 7 arrêts au niveau du côlon ; 1 arrêt au niveau du diverticule de Meckel.

Et sept fois enfin le corps étranger alimentaire obstruait le rectum. Je crois, d'ailleurs, que l'obturation rectale dont Dambrin et Enjalbert publièrent tout récemment deux cas ne mériterait peut-être pas d'être rangée parmi les iléus alimentaires vrais. Il n'y a, en effet, rien de commun entre le tableau clinique et le pronostic du corps étranger alimentaire intrarectal et les phénomènes graves entraînés par l'iléus alimentaire sur le grêle.

L'*aspect clinique* de l'iléus alimentaire offre quelque particularité digne d'attention. Le début est analogue à celui de l'occlusion intestinale aiguë. Les symptômes apparaissent, en général, rapidement, dans un délai de vingt-quatre heures après l'absorption alimentaire, sous forme de coliques violentes, avec vomissements, arrêt des matières et des gaz. Il est des cas où très rapidement apparaît un météorisme considérable, hors de proportion avec la durée des accidents. Ce symptôme, déjà signalé autrefois par Brunzel, était extrêmement net chez le malade de ma deuxième observation. Je crois qu'il faut distinguer *deux types cliniques* différents d'iléus alimentaire. Tantôt il s'agit d'une *absorption massive d'aliments fermentescibles :* haricots, légumes, etc., qui entraîne des phénomènes analogues à ceux de la dilatation aiguë de l'estomac, distension, puis paralysie de l'intestin, d'où le météorisme colossal signalé dans maintes observations coïncidant avec l'absence de péristaltisme. Il y aurait, en somme, une sorte de paralysie intestinale, un véritable iléus paralytique sans obstruction vraie. Certaines observations, comme l'une de celles citées par le professeur Mondor, sont absolument caractéristique de cette dilatation paralytique. Tantôt, au contraire, le corps étranger alimentaire est de *volume important, mais cohérent et non fermentescible* (fruit entier par exemple). Il constitue alors un véri-

table bouchon qui, se gonflant, s'imbibant au contact des sucs digestifs, finit par obstruer complètement la lumière intestinale. L'intestin lutte contre cet obstacle avant de se laisser distendre. Aussi, en clinique, ces cas se traduisent-ils par un météorisme discret, voire même par un abdomen plat (Wardill), où les ondulations péristaltiques seront, en général, visibles sous la paroi.

Sans méconnaître le caractère schématique de cette opposition entre le type paralytique et le type mécanique de l'iléus alimentaire, je pense qu'il est exact dans l'ensemble, tout au moins au début de l'évolution des accidents. Plus tard, les caractères propres à chacun de ces types cliniques s'estompent, et on se trouve en présence d'un tableau d'occlusion intestinale aiguë du grêle (car nous avons vu que, dans l'immense majorité des cas, l'iléus siège sur le grêle) où ne persistent, comme signes distinctifs, qu'un météorisme important et une conservation de l'état général que l'on ne s'atteud pas à rencontrer au cours d'accidents d'allure aussi dramatique.

Pourrait-on demander à l'*examen radiologique* des renseignements complémentaires ? Je ne crois pas qu'on puisse lui demander autre chose, mais ce serait déjà un renseignement fort important que d'affirmer l'existence d'une occlusion et d'en préciser le siège. On éviterait ainsi certaines erreurs de diagnostic et certains gestes chirurgicaux inconsidérés.

A dire vrai, le *diagnostic* exact ue semble avoir été fait que tout à fait exceptionnellement. Le diagnostic porté a été le plus souvent celui d'occlusion intestinale de cause indéterminée. Parfois, on est intervenu croyant à une appendicite aiguë, à une perforation gastrique, à une péritonite. Remarquons que ces erreurs s'expliquent facilement lorsque, en raison de l'altération de l'intestin, se développe une péritonite aiguë. Il faut, en effet, savoir que ces corps étrangers déterminent souvent de façon rapide des phénomènes de sphacèle avec perforation de l'anse, de péritonite aiguë, et nécessitent alors une intervention grave : la résection. Il est, par contre, des cas où les commémoratifs permettent de diagnostiquer à coup sûr la cause de l'occlusion, soit qu'il s'agisse de corps étranger intrarectal perceptible au toucher rectal, soit que la notion d'aliments avalés rapidement et en grande quantité vienne éclairer le diagnostic : ce fut le cas pour Ackmann, qui apprit que l'enfant qu'on lui amenait avait fait un match avec d'autres enfants à qui avalerait le maximum de cerises dans le minimum de temps. Ce fut également le cas de Caylor et Nickel lorsqu'ils réopérèrent leur malade trois mois après la première opération faite pour un iléus alimentaire. Mais on ne peut guère compter sur ces renseignements, et tout au plus quelques nuances cliniques permettraient-elles de soupçonner le diagnostic (notion d'un ou de plusieurs repas très abondants à base de végétaux et de fruits chez un sujet à jeun ou en état de restriction alimentaire, météorisme d'apparition anormalement rapide, conservation d'un bon état général).

L'iléus alimentaire est, en général, une occlusion grave, mais il est des formes de transition qui s'inscrivent entre la simple indigestion et l'iléus vrai, justiciable du traitement chirurgical. Les formes les moins graves concernent les cas où l'amas alimentaire a franchi la valvule de Bauhin et s'est arrêté dans le côlon. Dans ce cas, l'allure des accidents est plus lente et revêt le type de l'obstruction intestinale : début progressif, douleur modérée, météorisme discret, peu ou pas de péristaltisme, et évolution vers la guérison après traitement médical d'attente. Le diagnostic est alors fait rétrospectivement par la constatation dans les selles des aliments coupables : peau de raisin (Exchaquet, Wilmoth), groseilles (Benkert), poires sèches (Moritsch), débris de blé (Walther), etc...

Mais, d'habitude, l'allure des accidents est infiniment plus sérieuse ; c'est en quelques heures que les signes d'occlusion se complètent et que l'intervention chirurgicale devient nécessaire.

Sur 101 cas où le *traitement* est précisé, je relève seulement 16 cas où le traitement médical a suffi à amener la guérison. Il faut savoir d'ailleurs la possibilité de formes suraiguës, témoin cette vieille négresse de soixante-seize ans, citée par Morriss Harless, qui meurt en vingt-quatre heures d'accidents abdominaux et dont la mort paraît suspecte au point de déclencher l'enquête du coroner. A l'autopsie médico-légale, on découvre une poire sèche qui obstrue la valvule de Bauhin, et l'interrogatoire de la famille permet de reconstituer l'évolution des accidents : vingt-quatre heures avant l'apparition des premiers symptômes abdominaux, cette vieille femme avait mangé, crue, une pêche sèche. En deux jours exactement, elle passait de vie à trépas.

On ne saurait donc trop insister sur le fait que le traitemeut conservateur ne s'adresse qu'aux formes bénignes, susceptibles de guérison spontanée, et que s'y attarder dans les formes graves, aiguës, serait une lourde faute. Dans la grande majorité des cas publiés, il y a eu une sanction opératoire. Que trouve-t-on à l'ouverture du ventre ? Le plus souvent, un intestin considérablement distendu. C'est ce que j'ai constaté dans ma seconde observation. A l'ouverture du péritoine, les anses grêles, dilatées, inertes, baignaient dans une sérosité claire ; la présence d'un épanchement péritonéal libre est couramment signalée (Brunzel, Krecke, Vonken, Owings, Desjacques, etc...). Je dois d'ailleurs dire que, dans mon observation, non seulement le grêle, mais le côlon était aussi, quoique à un moindre degré, dilaté. Dans une observation de M. Mondor, il y avait une véritable dilatation gastro-duodéno-jéjuno-iléale aiguë.

Mais d'autres aspects se rencontrent. On a pu, comme chez ma première malade (obs. I), trouver du grêle modérément distendu animé de mouvements péristaltiques violents, le péristaltisme venant mourir sur le corps étranger obstruant, tandis qu'en aval le grêle était plat et rubané. Si l'on opère trop tard, des lésions graves peuvent s'observer : perforation du grêle (Fink, Barbier), perforation cæcale (Læssl), perforation du côlon (Penkert), iutestin gangreué obligeant à la résection (Krauss, Leisinger, Kaposi, Hugel, Alvarez), toutes lésions qui font déplorer le retard apporté à l'acte chirurgical.

Les interveutions chirurgicales pratiquées dans les occlusions par iléus alimentaire ont été de plusieurs types.

1° *Laparotomie simple :* 10 cas avec 6 morts et un résultat inconnu ;

2° *Laparotomie avec dissociation par pétrissage et refoulement de la masse obturante dans le cæcum :* 5 cas, 5 guérisons ; *avec refoulement dans le grêle sous-jacent :* un cas, une mort. A noter, d'ailleurs, que dans un cas le refoulement dans le cæcum a été suivi d'extraction par cæcotomie ;

3° *Entérotomie avec extraction du corps étranger :* 40 cas avec 10 morts.

Sur ces 40 cas, le chirurgien a eu recours deux fois à une manœuvre complémentaire, une fois une anastomose latéro-latérale de grêle à grêle, une fois une iléostomie complémentaire ;

4° *L'iléostomie seule* a été utilisée dans 7 cas avec

3 morts. Associée à la dissociation du corps étranger, elle a été pratiquée deux fois avec une mort ;

5° *Colostomie :* 3 cas avec 2 morts, et un résultat inconnu ;

6° *Entéro-anastomose seule :* 2 cas, une guérison, un résultat inconnu ;

7° *Résection intestinale :* 9 cas, 5 guérisons, 2 morts et 2 résultats inconnus.

Au total, sur 79 sujets opérés, on trouve 25 morts. Mais il est à noter que les résultats de l'opération font défaut chez cinq de ces opérés. On ne peut faire état que de 74 cas. *La mortalité s'élève donc à environ 34 p. 100.*

Si on envisage la critique de ces méthodes chirurgicales, il est bien évident que la laparotomie simple sans levée de l'obstacle doit être condamnée. En revanche, les autres modalités opératoires peuvent se discuter. J'avoue que, personnellement — et ce fut d'ailleurs l'opinion de ceux qui prirent la parole tout récemment à l'Académie de chirurgie — la conduite qui me paraît logique est l'extraction du corps étranger par entérotomie. Il faut, après laparotomie large et protection soigneuse du champ opératoire, inciser l'intestin et extraire aussi soigneusement que possible le ou les corps étrangers qui l'obstruent. Faut-il ensuite mettre au repos l'intestin par une fistulisation iléale en amont ou par une anastomose de dérivation ? Pour ma part, je n'en vois guère l'intérêt, ni la nécessité. L'aspiration duodénale continue ou les lavages classiques d'estomac me paraissent devoir lutter avec efficacité contre la distension post-opératoire.

La laparotomie avec dissociation et refoulement de la masse obturante, lorsqu'elle est réalisable, c'est-à-dire lorsque le corps étranger est végétal, facilement dissociable sans traumatisme de l'intestin et situé près du cæcum, est à la rigueur une technique à retenir. Il me paraît d'ailleurs très imprudent de se borner à dissocier le corps obstruant et à le refouler dans le grêle. On doit également condamner les méthodes qui visent à contourner l'obstacle : entéro-anastomose, fistulisation en amont (iléostomie ou colostomie), qui risquent d'être insuffisantes. Quant à la résection intestinale, elle peut s'imposer devant l'étendue des lésions (sphacèle, perforation).

En résumé, l'iléus alimentaire revêt un intérêt certain d'actualité, et il n'est pas inutile d'attirer l'attention sur cette variété, évidemment rare, mais grave, d'occlusion intestinale. Les formes graves correspondent à un arrêt du corps étranger dans l'intestin grêle et sont d'ailleurs les formes les plus fréquentes. Les formes subaiguës, beaucoup plus rares, où l'arrêt se fait au niveau du côlon ou du rectum, sont de bien meilleur pronostic, les lavements haut portés et parfois l'extraction digitale amenant à bon compte la guérison.

Mais ce sont là des éventualités favorables, sur lesquelles on n'est pas en droit de compter, et l'iléus alimentaire pur, c'est-à-dire celui qui intéresse l'intestin grêle, présente une évidente gravité, que seule l'intervention chirurgicale d'urgence peut atténuer.

Comme le faisait remarquer Moulonguet, cette variété soulève deux points très intéressants de la physiologie pathologique de l'occlusion intestinale, puisqu'il est des cas d'iléus alimentaire indiscutable où aucune aéro-iléie ne peut être décelée, et d'autres où le corps étranger semble agir non point en créant un obstacle mécanique, mais uniquement par un trouble vasculaire ou nerveux (obs. II de M. Moulonguet). Ces points de physiologie fort intéressants mériteraient un long développement qui ne peut trouver place ici.

Au terme de cette étude, il faut souligner à nouveau la gravité de l'iléus alimentaire, et il est à craindre que la période actuelle de restrictions alimentaires ne favorise, chez les sujets gloutons, l'apparition d'occlusions de ce type.

DES STÉNOSES GRAVES NON CANCÉREUSES DU TIERS INFÉRIEUR DE L'ŒSOPHAGE

PAR

Jean GUISEZ

La portion du conduit œsophagien immédiatement au niveau et au-dessus de la traversée diaphragmatique est le siège d'élection des rétrécissements graves de l'œsopage, et par ceux-ci nous entendons les sténoses réputées infranchissables et qui, pour la plupart, avaient nécessité la *gastrostomie.*

Ce siège d'élection s'explique par la conception nouvelle de l'œsophage d'après les données de l'endoscopie. Par suite du vide intrathoracique, le conduit est béant à sa partie moyenne, véritablement *cavitaire* : de nouveau, les parois s'accolent vers la partie inférieure, constituant un véritable rétrécissement normal. Il n'y a donc rien d'étonnant que l'on rencontre là le plus fréquemment les sténoses graves de l'œsophage.

Grâce à l'œsophagoscopie, qui nous a permis un diagnostic exact des lésions causales et un traitement rationnel, les malades ont pu reprendre une alimentation normale. Il s'agissait tantôt de *sténoses congénitales*, tantôt de *sténoses cicatricielles traumatiques*, de *sténoses inflammatoires* presque toujours consécutives aux spasmes graves de l'œsophage.

1° **Les sténoses congénitales** sont très rares, puisque nous n'en avons diagnostiqué que cinq cas bien définis. Il s'agit de la persistance en un point donné de l'état tubaire plein de la période embryonnaire ; c'est là presque toujours une malformation incompatible avec la vie, qui a son siège de prédilection au voisinage et un peu au-dessus du cardia ; le diminutif, ou sténose incomplète, siège également dans la même région.

Dans les cinq cas que nous avons pu diagnostiquer, il s'agissait toujours d'une sorte de *valvule* obstruant l'œsophage et ne laissant qu'un petit pertuis punctiforme par lequel un peu de liquide seulement pouvait filtrer.

Dans le premier que nous avons examiné (1906), il s'agissait d'un jeune homme de dix-huit ans qui, depuis sa toute enfance, n'avait jamais pu prendre que du lait. Tout essai d'alimentation, même demi-solide, avait toujours été infructueux. L'endoscopie nous montre, à la partie inférieure d'une poche de dilatation, une valvule qui obstruait l'œsophage et ne laissait qu'un petit pertuis rejeté vers la droite. C'est par ce minuscule orifice que pouvait filtrer le lait qui constituait exclusivement son alimentation ; de temps à autre, crises de dysphagie complète, et c'est au cours de l'une d'elles qu'il avait dû être gastrostomisé, quatre ans auparavant, par le Dr Doyen. Mêmes constatations chez un enfant de dix ans, adressé en 1910 par notre collègue Léopold Lévy. Ici également, volumineuse dilatation fusiforme du tiers moyen du conduit située en amont d'une sténose valvulaire à pertuis central, sise un peu au-dessus du cardia.

Dans le troisième cas, bien que le sujet avait trente ans, l'origine congénitale ne faisait aucun doute : mêmes constatations dans les deux autres observations, où la sténose était nettement valvulaire, mais le pertuis était sensiblement plus large.

Le diagnostic posé antérieurement chez ces malades était spasme à forme grave de l'œsophage, prenant la complication pour l'affection elle-même. Sans doute, le spasme existait, mais il n'était que secondaire, déterminé par une lésion organique. C'est l'endoscopie qui a permis le diagnostic et d'instituer un traitement rationnel de section de la valvule et de dilatations ultérieures bougiraire et électrolytique, qui a amené le retour à une alimentation normale.

2° Sténoses cicatricielles traumatiques. — On sait que les sténoses graves par déglutition de caustiques sont presque toujours *multiples*, trois et quatre chez le même sujet, avec rétrodilatations sus-jacentes. Mais la sténose la plus serrée, celle qui était déclarée infranchissable et qui avait nécessité la gastrostomie, siégeait presque toujours vers la partie inférieure de l'œsophage (95 p. 100 dans notre statistique générale, qui porte actuellement sur 355 cas). En effet, c'est à la partie inférieure où les parois sont de nouveau accolées que le liquide corrosif séjournera et amènera les brûlures les plus profondes et les sténoses les plus serrées. Le cathétérisme avec les fines bougies est impossible ; celles-ci se perdant dans les culs-de-sac sus-jacents, la sténose est déclarée *infranchissable*, et le seul recours était autrefois la gastrostomie.

Grâce à l'endoscopie, il est maintenant possible de retrouver dans un petit repli de la muqueuse le petit pertuis punctiforme et d'y passer une filiforme ; dès qu'on a réussi à franchir ce minuscule orifice avec la filiforme, et surtout si on la *laisse à demeure* pendant cinq à six heures, on peut dire que la partie est gagnée. Dans les séances ultérieures, qui doivent être effectuées sous le contrôle rigoureux de l'endoscope, on augmente progressivement le calibre des bougies, laissant toujours la dernière à demeure.

Mais, pour réussir, des règles précises doivent être observées ; le spasme local est le plus grand obstacle au cathétérisme, même *de visu*. Il faut, avant d'entreprendre ce traitement, que toute inflammation locale ait disparu : des lavages de la poche avec des liquides alcalins font tomber rapidement ces phénomènes inflammatoires ; cette préparation est indispensable et suffit à rendre perméable une sténose dite infranchissable.

Mais la bougie olivaire simple est insuffisante dans les cas de brûlures profondes et lorsqu'elles occupent une grande longueur du conduit (3 et 4 centimètres et plus), comme on l'observe souvent dans les sténoses du tiers inférieur de l'œsophage. L'*électrolyse circulaire*, qui a une action nettement résolutive sur le tissu cicatriciel, assouplit et fond véritablement les lésions scléreuses, et permet de gagner plusieurs numéros dans la même séance. L'emploi systématique de l'électrolyse a amélioré beaucoup le pronostic, en permettant d'espacer de plus en plus les séances de dilatation. Ce résultat est remarquable en particulier chez les jeunes sujets : nombre de ceux-ci, soignés dans leur tout jeune âge, n'ont pas été dilatés depuis plusieurs années, et tout récemment encore nous avons revu deux petites malades que nous avons réussi à débarrasser de leur bouche stomacale à l'âge de six et neuf ans ; leur alimentation est restée tout à fait normale, bien qu'elles n'aient pas été dilatées depuis plus de cinq ans.

3° Sténoses inflammatoires d'origines spasmodique. — A ce groupe, le plus important dans notre statistique, quoiqu'il soit à peine mentionné dans les traités classiques, en tant que sténoses organiques, se rattache l'histoire des *grandes dilatations* dites autrefois idiopathiques de l'œsophage.

Ces sténoses sont toujours consécutives à d'anciens spasmes. Ces *phrénocardiospasmes*, qu'on dénomme ainsi depuis qu'on les connaît mieux, ont été l'objet de nombreuses recherches au point de vue de leur pathogénie. Les uns ont vu là un défaut de coordination entre les nerfs moteurs constricteurs et dilatateurs du cardia, pneumogastrique et grand sympathique (Krauss) ; les autres ont admis l'influence prépondérante de la cravate musculaire qui entoure l'œsophage au moment de la traversée diaphragmatique (Chevalier-Jackson).

Nous basant strictement sur nos constatations œsophagoscopiques, nous avons toujours soutenu que l'*œsophagite* seule était à l'origine de la contracture de la portion sphinctérienne phrénocardiaque : on doit incriminer la *mauvaise mastication* ou le fait d'avaler les aliments sans les mâcher chez les sujets qui mangent trop vite et chez les édentés (1) ; le sphincter refusant de s'ouvrir devant un bol mal préparé, mal divisé, il en résulte de la stase alimentaire dans la partie sus-jacente et de l'*œsophagite*, cause initiale du spasme, qui l'entretient par une sorte de cercle vicieux.

Dans quelques-unes de nos observations, il semble que l'on puisse invoquer comme cause prédisposante une certaine étroitesse congénitale du canal phrénocardiaque ; certains sujets n'ont jamais pu avaler une bouchée un peu grosse ou même une simple pilule.

A la longue, les altérations de la muqueuse gagnent la profondeur ; la paroi entière subit cette inflammation secondaire, s'accompagne soit d'*hypertrophie musculaire* du sphincter, soit, et plus souvent dans les cas anciens d'inflammation *scléro-cicatricielle*. La réalité de cette sténose *véritablement organique* n'est pas seulement une trouvaille de l'endoscopie ; mais elle est bien établie par la clinique. A cette phase, la gêne de la déglutition est surtout marquée pour les aliments solides et, dans les cas graves, la sténose reste complète et n'est pas améliorée par la gastrostomie.

Cette affection, que l'on rencontre surtout chez les sujets jeunes, nerveux, véritables boulimiques, avalant les aliments sans les mastiquer, n'est cependant pas rare chez les *gens âgés*, édentés ou porteurs de dentier plus ou moins défectueux. Chez eux, la dysphagie s'étend d'abord aux solides, puis aux liquides, et en impose pour un cancer de l'œsophage, et la plupart des *pseudo-cancers* que nous avons diagnostiqués étaient d'anciens spasmodiques du cardia. Le tube endoscope est arrêté dans sa descente par un obstacle infranchissable ; aux rayons X, la sténose est complète ou il persiste sur l'écran un mince filet de bismuth qui s'étend souvent sur une hauteur de plusieurs centimètres et au-dessus de l'orifice diaphragmatique. Chez quatre malades âgés respectivement de 74, 76, 84 et 88 ans, le rétrécissement occupait 4 ou 5 centimètres du tiers inférieur de l'œsophage, et, lors du cathétérisme, la filiforme était véritablement enserrée dans toute cette région.

Étant donnée l'évolution lente des spasmes du phrénocardia et des lésions inflammatoires qui leur font suite, on conçoit que l'œsophage, plus que toute autre sténose

(1) Chez tous ces malades, on trouve dans la poche de rétrodilatation de gros morceaux de pain et de viande non mastiqués.

puisse ici se dilater de façon excessive dans sa partie thoracique, donnant lieu aux grandes dilatations de l'œsophage ou *mégaœsophage* ; il s'agit là d'une simple complication de cette variété de sténose.

Le traitement rationnel doit être uniquement basé sur les données de l'endoscopie. A la phase de contracture spasmodique, seule la *dilatation forcée* se montre efficace ici comme dans tous les spasmes, quel qu'en soit le siège (urèthre, rectum, etc...). Les ballons à insufflateurs ou à eau sont inefficaces ; les dilatateurs mécaniques sont dangereux.

Nous basant sur ce fait que l'œsophage se laisse plus facilement dilater dans le sens transversal, nous avons depuis très longtemps institué la *dilatation multi-bougiraire* : une bougie de faible calibre (15 ou 16) est introduite dans l'œsophage et franchit la sténose ; sur celle-ci on en glisse une autre et, quelques minutes après, dans l'intervalle des deux, on en glisse une troisième de calibre nettement supérieur (35 ou 38). On obtient ainsi une dilatation totale nettement supérieure à celle d'une grosse bougie : elle est aussi bien mieux supportée par le malade pendant le temps nécessaire, un quart d'heure et plus, condition indispensable pour que ce mode soit efficace.

S'il y a *hypertrophie du sphincter*, la section du sphincter (opération de Heller) est rationnelle, et seulement dans ce cas. Mais, s'il y a dégénérescence *scléro-cicatricielle* profonde de la paroi tout entière, la sténose se reproduit invariablement après l'intervention chirurgicale, tout comme l'uréthrotomie est inefficace dans les vieilles sténoses scléro-cicatricielles de l'urèthre, et, de fait, plusieurs malades opérés correctement sont venus nous demander de les dilater, la sténose s'étant reproduite après l'intervention chirurgicale.

Seul, un traitement un peu analogue à celui que nous avons exposé plus haut pour les sténoses cicatricielles traumatiques s'est montré efficace : filiforme à demeure, dilatation bougiraire simple et électrolytique. Ce traitement est rationnel, puisque basé sur les constatations œsophagoscopiques, il nous a permis de débarrasser un grand nombre de malades d'une bouche stomacale à laquelle ils semblaient définitivement condamnés.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Résultat fonctionnel d'une cholédocoduodénostomie pour lithiase cholédocienne.

On reproche aux anastomoses de la voie biliaire principale deux accidents : l'angiocholite ascendante par reflux du contenu gastroduodénal à travers une bouche largement perméable et, d'autre part, le rétrécissement progressif allant même jusqu'à l'oblitération totale de l'orifice anastomotique.

P. MALLET-GUY et G. DE MOURGUES ont rassemblé les observations d'anastomoses termino-latérales : sur 97 cas, ils trouvent 42 résultats mauvais. Dans les trois quarts des cas, il s'agit d'une angiocholite bloquée par un rétrécissement (*Lyon chirurgical*, p. 386, nos 4-5-6, 1941-1942).

Mais, si ces complications sont fréquentes dans les anastomoses médianes par prothèse perdue sans suture directe, elles sont plus rares dans les cholédocoduodénostomies latéro-latérales par oblitération basse du cholédoque et deviennent exceptionnelles lorsque le cholédoque est entièrement libre (en particulier après cholédocotomie pour lithiase et extirpation des calculs). Ce privilège s'explique aisément : ici, en effet, la soupape vatérienne fonctionne et le reflux duodénal est contre-balancé par les chasses cholédociennes, mais, surtout, si tous les calculs ont bien été enlevés, l'anastomose peut se rétrécir et s'oblitérer sans aucun inconvénient. Le cours normal de la bile est ainsi spontanément rétabli en temps utile.

Cette éventualité a été vérifiée chez un malade par une série de contrôles radiologiques post-opératoires. Deux mois après une cholédocoduodénostomie pour calculs du cholédoque, le tubage duodénal montre non pas un suintement continu, mais une excrétion biliaire continue de type presque normal ; les radiographies montrent l'absence de reflux baryté et de passage d'air. La fistule cholédocoduodénale est donc absolument fermée.

Si une technique précise permettait d'obtenir à tout coup le même résultat, bien des objections faites à la cholédocoduodénostomie seraient levées.

ÉT. BERNARD.

Indications techniques et résultats de la ponction ganglionnaire.

L'intérêt de l'adénogramme est variable suivant les affections. Dans la maladie de Hodgkin, les résultats seraient supérieurs à ceux de la biopsie : la cellule de Sternberg devient reconnaissable dans un frottis avant que la coupe ne la puisse différencier des cellules environnantes. Dans la réticulose aiguë maligne, aucun caractère de certitude : prolifération anarchique réticulaire groupant confusément hémocytoblastes, cellules monstrueuses, plasmocytes, fibroblastes...

Dans les sarcomes ganglionnaires, on trouve une nappe assez homogène de cellules réticulaires pathologiques ayant un aspect assez voisin l'une de l'autre dans leur monstruosité, avec leur énorme noyau à nucléoles basophiles. Dans les ganglions métastatiques d'épithéliomas, le diagnostic d'épithéliomas paraît possible, mais non le diagnostic du siège initial du cancer. Dans les leucémies adénomégaliques, la ponction n'est guère utile au diagnostic ; elle montre une réaction lymphoïde avec efflorescence de formes jeunes aussi bien dans la leucémie lymphoïde que dans la leucémie myéloïde, mise à part la leucémie à monocytes.

Au cours de l'érythrodermie prémycosique, on ne trouve qu'une lymphocytose de banale réaction subaiguë et non l'image de transition avec les hyperplasie malignes que l'on pouvait attendre.

Au cours du zona, de l'herpès génital et des inflammations banales, ainsi que dans la maladie de Nicolas et Favre, on trouve une lymphocytose normale ou accrue avec, suivant les cas, une réaction conjonctive ou une plasmocytose plus ou moins marquée. Les lymphocytes sont d'autant plus gros que la réaction est plus aiguë.

La morphologie de l'adénite tuberculeuse varie suivant le stade : au début, formule lymphocytaire banale, puis fond grumeleux inégal, tendance acidophile, débris cellulaires et fibroblastiques.

Dans l'adénopathie satellite du chancre syphilitique, le fond du frottis est propre, les éléments denses ; il y a tendance à la basophilie ; outre une lymphocytose banale, on trouve de nombreux plasmocytes, hémocytoblastes, hémohistioblastes et surtout des figures de mitose et de macrophagie. (ALBAHARY, *Le Sang*, 15e année, 1942-1943, n° 8, p. 474, t. XV.)

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 4-44. — Dépôt légal n° 122, 2e trimestre 1944
855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES TUMEURS RADICULAIRES DE LA QUEUE DE CHEVAL

PAR

S. de SÈZE, RYCKEWAERT et ALLOITEAU

Parler de tumeur de la queue de cheval, pour la majorité des médecins, c'est évoquer l'idée d'un malade qui non seulement souffre de douleurs radiculaires bilatérales, mais encore est atteint de paralysies motrices, de troubles de la sensibilité objective et de troubles sphinctériens, réalisant le tableau plus ou moins complet du classique syndrome de la queue de cheval : paralysie flasque, anesthésie en selle, rétention d'urines ou incontinence des sphincters.

Or nous avons observé, depuis trois ans, sept cas de tumeurs de la queue de cheval appartenant au groupe des neurinomes radiculaires (6). Aucun de ces sept malades n'avait la moindre paralysie, ni même le plus léger déficit moteur ; aucun d'eux ne présentait d'anesthésie en selle ; aucun n'avait de troubles sphinctériens. Ces sept malades nous furent adressés *uniquement pour des douleurs*, généralement étiquetées « sciatique ».

Le diagnostic de tumeur de la queue de cheval ayant été cependant soupçonné, — nous dirons, tout à l'heure, sur quels signes, — puis confirmé par la ponction lombaire et par l'épreuve du lipiodol, ces sept malades furent opérés, les uns par le professeur Petit-Dutaillis (7), les autres par le Dr J. Guillaume (8, 9). Dans tous les cas, la tumeur peut être enlevée en totalité sans causer aux éléments nerveux le moindre dégât sensible, et la guérison s'ensuivit régulièrement, toujours parfaite et sans séquelles.

De telles observations, qui devraient être banales, conservent pourtant un caractère un peu exceptionnel. Certes, toutes les tumeurs intrarachidiennes — tumeurs de la moelle ou tumeurs de la queue de cheval — passent ainsi par une phase « algique pure » (phase préparaplégique) où elles ne se manifestent que par des phénomènes douloureux, le plus souvent à type de sciatique, ne s'accompagnant d'aucun déficit moteur, réflexe, sensitif, ou sphinctérien. Et la durée de cette phase est souvent très longue ; un de nos malades souffrait ainsi depuis trois ans, un autre depuis six ans, un troisième depuis huit ans ; une malade d'Alajouanine et Thurel (1) souffrait depuis douze ans; Petit-Dutaillis (5) cite des cas où la phase « algique pure » a duré seize ans, vingt-sept ans, et même trente-deux ans ! Mais cette longue, cette interminable période de douleurs s'écoule presque toujours tout entière sans que l'existence de la tumeur ait été soupçonnée : et c'est seulement quand apparaît la paraplégie ou l'incontinence des sphincters que l'hypothèse de tumeur est soulevée pour la première fois. « C'est presque toujours un temps plus ou moins long après l'apparition des signes de compression médullaire que le diagnostic est posé », écrivait Louis Laplane en 1924 (4). Vingt ans après, Petit-Dutaillis (5) se plaint, à son tour, que, sur les 133 observations de tumeurs de la moelle ou de la queue de cheval opérées par lui, 15 malades seulement lui aient été adressés pour des douleurs sans signe neurologique appréciable... Il n'est donc pas inutile d'attirer à nouveau l'attention sur les signes qui doivent permettre à tout médecin tant soit peu attentif de reconnaître qu'un syndrome douloureux du membre inférieur est dû à une tumeur intrarachidienne.

Voici d'abord un très bref résumé de nos sept observations :

I. — Tumeurs de la queue de cheval se présentant sous l'aspect d'une algie sciatique bilatérale.

Observation I. — Dri..., trente-sept ans, nous est adressé par notre ami Cachera. Il souffre depuis quatre mois d'une *sciatique gauche*, qui depuis peu de temps s'accompagne d'*irradiations du côté droit*. La douleur est supportable dans la journée. La nuit, par contre, éclatent des paroxysmes douloureux d'une extrême violence, forçant le malade à se lever. Depuis quatre mois, le malade passe ses nuits debout, ou agenouillé, penché en avant.

Examen. — Rigidité absolue du rachis lombaire, bloquant complètement la flexion en avant. L'extension et l'inflexion latérale sont seulement limitées. Signe de Lasègue bilatéral. Examen neurologique négatif : force musculaire, sensibilité, réflexes normaux ; pas de troubles sphinctériens. La compression des jugulaires déclenche de vives douleurs dans les membres inférieurs.

Ponction lombaire. — Albumine : 1gr,05 ; lymphocytes : 1 gramme.

Épreuve du lipiodol. — Au bord supérieur de L_4, arrêt franc en dôme, à limite inférieure concave en bas (fig. 1).

Intervention (D. Petit-Dutaillis). — Tumeur arrondie du volume d'un œuf de pigeon, développée sur la 5e racine lombaire gauche. C'est une tumeur kystique distendue par un liquide hémorragique. Ablation complète de la tumeur au bistouri, sans sacrifier la racine.

Résultat. — Guérison complète, sans aucune séquelle.

Obs. II. — Mlle B..., quarante-neuf ans, souffre d'abord d'un « lumbago » ; puis d'une sciatique gauche, et enfin d'une sciatique droite. Cette sciatique bilatérale résiste à tout depuis seize mois. Les douleurs sont exaspérées par la position couchée, qui déclenche des crises paroxystiques atroces. La malade reste debout ou assise jour et nuit, au point qu'elle présente un œdème déclive des membres inférieurs.

Examen. — Contracture intense des muscles lombaires. Signe de Lasègue bilatéral. Achilléen un peu faible à gauche, rotuliens plutôt vifs. Le reste de l'examen neurologique négatif : motilité, sensibilité normales. Pas de troubles sphinctériens.

Ponction lombaire. — Blocage manométrique complet. Liquide xanthochromique. Albumine : 20 grammes ; 1 lymphocyte.

Épreuve du lipiodol. — Arrêt complet à L_3.

Intervention (S. Guillaume). — Laminectomie L_3 et L_4. La tumeur est une tumeur radiculaire, du volume d'un gros œuf de pigeon. Pour l'enlever, on doit l'évider et enlever la coque par morcellement. Section, au-dessus et au-dessous de la tumeur, de la racine génératrice, qui est une racine sensitive.

Résultat. — Guérison sans séquelles.

II. — Tumeurs de la queue de cheval se présentant sous l'aspect d'une algie sciatique unilatérale.

Obs. III. — Dar..., quarante ans, adressé par M. de Fourmestreaux, interne à Necker, souffre d'une *sciatique gauche* rebelle à tout traitement depuis trois ans. Le jour, la douleur est relativement modérée, la marche le soulage ; mais la position couchée déclenche des paroxysmes intolérables ; depuis trois ans, le malade passe ses nuits assis ou même debout.

Examen. — Rigidité absolue pseudo-pottique de tout le rachis lombaire et dorsal inférieur. Signe de Lasègue à gauche. Diminution du réflexe achilléen gauche. Atrophie discrète (1 centimètre) du mollet gauche. Force musculaire et sensibilité normales, pas de troubles sphinctériens.

Épreuve du lipiodol. — A la hauteur du disque L_4-L_5, arrêt franc en dôme, à limite inférieure concave en bas (fig. 2).

Intervention (D. Petit-Dutaillis). — Tumeur encapsulée du volume d'un œuf de pigeon, faisant corps avec la première racine gauche. Dégagement et enlèvement de la racine au bistouri, sans sacrifier la racine. Examen histologique : neurinome typique.

Résultat. — Guérison immédiate, complète, sans séquelles

Obs. IV. — Con..., trente-deux ans, adressé par les Drs Guyot et Filliol (Le Havre), souffre d'une *sciatique droite* évoluant par crises récidivantes, dont la première remonte à huit ans. Première crise en 1935, qui guérit en quelques mois. Deuxième crise en 1937, qui guérit également. Accalmie complète pendant cinq ans. En 1941, troisième crise de sciatique droite qui se complique, au bout de quelques mois, d'une algie scapulo-brachiale également droite, étendue de l'épaule aux deux derniers doigts. La cause provocatrice des douleurs est le repos allongé au lit, surtout le décubitus dorsal. Cette position déclenche invariablement des crises douloureuses terribles dans le membre supérieur d'abord, puis dans le membre inférieur. Pour calmer sa douleur, le malade se lève, marche, fait des exercices violents, casse du bois : la douleur s'apaise.

Examen. — Colonne lombaire bloquée par une véritable rigidité pseudo-pottique. Signe de Lasègue à droite. Examen neurologique négatif : aucun déficit moteur ni sensitif, réflexes normaux, pas de troubles sphinctériens.

Ponction lombaire. — Liquide xanthochromique. Albumine : 4 grammes. 5,4 cellules. Blocage manométrique complet ; la compression des jugulaires au cours de l'épreuve déclenche de vives douleurs dans le membre inférieur droit.

Lipiodol. — Il y a deux arrêts successifs : l'un, partiel et passager, derrière C_7 (fig. 3). L'autre, presque complet, et durable, derrière L_3 (fig. 4).

Intervention (Dr Guillaume). — Première intervention sur l'arrêt inférieur, en L_2-L_3 : tumeur molle, kystique, développée aux dépens d'une racine sensitive, que l'on sectionne au-dessus et au-dessous de la tumeur. Guérison des douleurs sciatiques ; persistance des douleurs brachiales. Un mois après, deuxième intervention, sur l'arrêt cervical, à hauteur de C_6-C_7 : tumeur du volume d'une noix, développée sur la racine C_6. On coupe cette racine au-dessus et au-dessous de la tumeur en conservant la racine motrice. Ablation de la tumeur. Disparition immédiate des douleurs scapulo-brachiales. Histologie : neurinomes typiques.

Résultat. — Guérison complète, sans séquelles.

Obs. V. — Roe..., trente-sept ans, adressé par le Dr Vasse (Amiens), souffre d'une sciatique gauche rebelle depuis six ans. La douleur est modérée, le malade n'a pas interrompu son travail de cultivateur. Mais il souffre tout le temps. La douleur est absolument permanente. Il souffre « couché comme debout, la nuit comme le jour », au repos comme au travail, « rien n'y fait ». Depuis six ans, ce sujet vit et travaille avec huit comprimés d'aspirine par jour.

Examen. — Strictement négatif. Colonne souple, pas de signe de Lasègue, examen neurologique négatif, pas de troubles sphinctériens.

Lipiodol. — Le lipiodol injecté par voie lombaire circule librement sur la table basculante, dans tout le rachis lombaire inférieur, depuis le fond du cul-de-sac jusqu'au disque L_2-L_3. On n'explore pas plus haut. Essai infructueux de radiothérapie. Avant d'intervenir pour exploration, Petit-Dutaillis fait porter à nouveau le malade sur la table radiographique basculante, pour explorer le transit au niveau du rachis lombaire supérieur : derrière L_2, le lipiodol bute contre un obstacle, de forme régulièrement arrondie, qu'il contourne par la droite (fig. 5).

Intervention (D. Petit-Dutaillis). — Derrière L_2, on trouve une tumeur faisant corps avec une racine de la queue de cheval. Section de la racine. Extraction de la tumeur. Examen histologique : neurinome typique.

Résultat. — Guérison immédiate, complète et définitive, sans séquelle.

III. — Tumeurs de la queue de cheval se présentant sous l'aspect d'une algie crurale.

Obs. VI. — Cor..., cinquante-huit ans, adressé par le Dr Guyot (Le Havre), souffre d'une algie du membre inférieur droit étiquetée « sciatique » rebelle depuis dix-huit mois. La douleur, en réalité, est à topographie crurale : partie de la partie supérieure de la fesse, elle contourne la hanche et descend vers la face externe et antéro-externe de la cuisse droite. Dans les débuts, la douleur réveillait le malade la nuit, il se levait et marchait pour être soulagé. Actuellement encore, la position couchée, si elle n'aggrave pas nettement la douleur, ne l'améliore pas : « Je souffre autant couché comme debout », nous dit le malade.

Examen. — Rigidité complète de la colonne lombaire et dorsale inférieure. Pas de signe de Lasègue. Examen neurologique négatif, à part un rotulien et un achilléen plus faibles à droite. Aucun trouble sphinctérien. La compression des jugulaires réveille la douleur de la fesse et de la cuisse.

Ponction lombaire (liquide xanthochromique). — Albumine : 5 grammes ; 10 leucocytes avec nombreuses hématies (sang accidentel). Blocage manométrique complet.

Lipiodol. — Un lipiodol fait antérieurement (injection par voie lombaire) avait été déclaré normal. En réalité, en basculant le malade tête en bas, on voit le lipiodol buter, à la hauteur de L_1, contre un obstacle qu'il ne peut franchir.

Intervention (J. Guillaume). — Laminectomie D_{12}-L_1. C'est en avant du cône terminal qu'on aperçoit la lésion : kyste grisâtre de 3 centimètres de long, qu'on libère en passant à droite du cône terminal. Aspect de neurinome kystique, qui se vide au cours de la libération. Ablation de la poche par morcellement, difficile en raison de son hypervascularisation.

Résultat. — Guérison. Le malade a repris depuis un an une activité normale, et ses nuits sont excellentes.

Obs. VII. — Mar..., soixante-six ans, adressée par le Dr Lefebvre (Bar-sur-Aube), pour sciatique gauche rebelle depuis plus d'un an. En réalité, la topographie des douleurs est crurale : partie de la fesse gauche, elle contourne la face externe de la hanche et descend à la face externe et antérieure de la cuisse jusqu'au-dessus du genou. La douleur est réveillée surtout par la position couchée : la nuit, la malade est réveillée dans son sommeil par des crampes terriblement douloureuses : elle se lève, et la marche calme la douleur.

Examen. — Rigidité de la colonne lombaire, qui ne se mobilise qu'en bloc. Examen neurologique négatif. Motilité, tonus, sensibilité, réflexes, sphincters : normaux. La compression des jugulaires réveille aussitôt une douleur dans la fesse gauche.

Ponction lombaire. — Blocage manométrique partiel. Albumine : 0gr,71 ; 6 lymphocytes.

Épreuve du lipiodol. — A la hauteur de la partie supérieure de L_1, arrêt partiel, en dôme, à limite inférieure concave en bas (fig. 6). En basculant la malade tête en bas, on délimite facilement la limite inférieure de la tumeur, derrière la partie supérieure de L_1 (fig. 7).

Intervention (J. Guillaume). — Laminectomie portant sur L_1. Ouverture de la dure-mère, qui ne bat pas : on aperçoit la lésion, qui est un neurinome en situation antérieure ; on le clive petit à petit des racines qui le recouvrent. Section de la racine mère (L_2 droite), en haut. Ainsi on peut basculer la tumeur, qui est de la taille d'une noix. Section de la partie inférieure de la racine.

Résultat. — Guérison complète des douleurs du membre inférieur gauche.

***

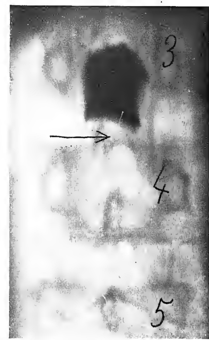
En présence d'une douleur rebelle, sciatique ou autre, les signes qui permettent de soupçonner l'existence d'une tumeur intrarachidienne sont fournis :

1° Par l'interrogatoire ;

2° Par l'examen clinique ;

3° Par la ponction lombaire et l'épreuve du lipiodol.

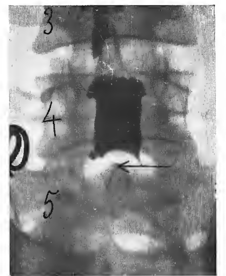
1° A l'interrogatoire — Le signe le plus hautement significatif, c'est incontestablement *l'influence très défavorable de la position couchée.* Non seulement le repos au lit n'apaise pas les douleurs, mais au contraire il les exagère et même suffit à déclencher des crises douloureuses paroxystiques extrêmement violentes, tandis que la sta-



(Cliché Porcher.)

Fig. 1.

Obs. I. — « Sciatique » gauche, avec irradiation secondaire sciatiques droite. Exaspération des douleurs par la position allongée. Rigidité lombaire. Examen neurologique négatif. Dissociation albumino-cytologique. Arrêt du lipiodol, en dôme, au bord supérieur de L_4.
Intervention (Petit-Dutaillis) : neurinome kystique de la 5e racine lombaire gauche. Ablation. Guérison.



(Cliché Ledoux-Lebard et Nemours-Auguste.)

Fig. 2.

Obs. II. — « Sciatique » gauche. Exaspération douloureuse intolérable par la position couchée. Rigidité pseudo-pottique du rachis lombaire et dorso-lombaire. Réflexe achilléen gauche diminué. Réveil des douleurs par compression jugulaire. Pas d'autres signes neurologiques. Arrêt franc du lipiodol, en dôme, à hauteur du disque L_4-L_5.
Intervention (Petit-Dutaillis) : neurinome typique de la 1re racine sacrée gauche. Ablation. Guérison.

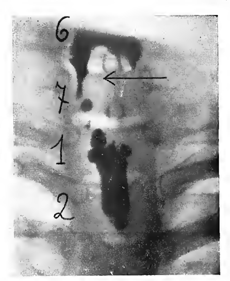
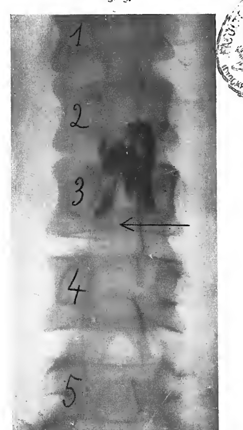


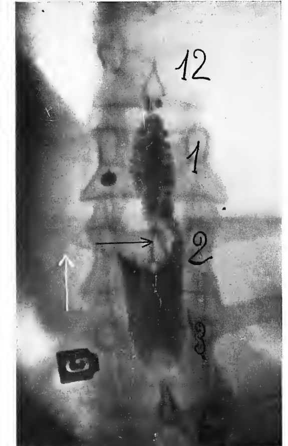
Fig. 3.



(Clichés Delapchier.)

Fig. 3 et 4.

Obs. IV. — « Sciatique » droite, tardivement compliquée d'une « névralgie cervico-brachiale » droite. Paroxysmes douloureux déclenchés par la position couchée. Rigidité absolue de tout le rachis. Réveil des douleurs par compression des jugulaires. Aucun signe neurologique. Liquide céphalo-rachidien xanthochromique, dissociation albumino-cytologique.
Fig. 3. — Arrêt supérieur du lipiodol, en dôme, en C_6-C_7.
Fig. 4. — Arrêt inférieur du lipiodol, derrière L_3.
Intervention (J. Guillaume) : double neurinome radiculaire, l'un cervical, l'autre lombaire. Ablation. Guérison.



(Cliché Porcher.)

Fig. 5.

Obs. V. — « Sciatique » gauche. Position couchée ou debout indifférentes. Rachis souple. Aucun signe neurologique. Derrière L_2, le lipiodol dessine une image lacunaire autour d'une tumeur qu'il contourne par la droite.

Intervention (Petit-Dutaillis) : neurinome radiculaire. Ablation. Guérison.





(Clichés Delapchier.)

Fig. 6 et 7.

Obs. VII. — Algie essentielle du membre inférieur gauche à topographie crurale. Douleur réveillée par la position couchée. Rigidité lombaire. Réveil des douleurs par la compression des jugulaires. Aucun signe neurologique. Dissociation albumino-cytologique.

Fig. 6. — A la hauteur du bord supérieur de L_1, arrêt partiel du lipiodol, en dôme.

Fig. 7. — En basculant le malade la tête en bas, on voit se dessiner, à la partie inférieure de L_1, le pôle inférieur de la tumeur.

Intervention (J. Guillaume): neurinome de L_2, situé à la partie inférieure du cône terminal. Ablation. Guérison.

tion debout et la marche, voire même les efforts, le travail, la fatigue, exercent plutôt sur ces mêmes douleurs une influence apaisante. Le malade atteint de sciatique par neurinome de la queue de cheval redoute le décubitus, il évite le lit le plus qu'il peut. Il redoute les nuits, à cause de ces terribles douleurs nocturnes qui le réveillent dans son sommeil : alors il se lève, marche, et sa douleur s'apaise.

Deux de nos malades marchent de long en large la plus grande partie de la nuit. Deux autres passent leur nuit debout ou assis, ou à genoux, le corps plié en avant. La malade que nous avons observée avec Sigwald et Guillaume (9), à force de passer ses nuits assise, présente des œdèmes déclives des membres inférieurs. Un autre enfin, quand il souffre trop, sort de son lit, va casser du bois, et cet exercice violent le calme. Dans deux cas, le simple fait de s'étendre sur le dos pour l'examen déclenche aussitôt une recrudescence paroxystique des douleurs.

Cette aggravation des douleurs par le décubitus, cette amélioration de la douleur par la station debout et par la marche avaient déjà frappé Louis Laplane (4), qui, dès 1924, avait reconnu la grande valeur diagnostique de ce symptôme. Haguenau (3) insiste, lui aussi, sur cette véritable « akatisie » (impossibilité de rester couché) des tumeurs de la moelle. Petit-Dutaillis (5) cite le cas d'une receveuse d'autobus qui n'était jamais plus à son aise que durant son service, quand elle était debout sur la plate-forme.

2° **L'examen clinique** fournit, lui aussi, un signe majeur, d'importance diagnostique considérable : *c'est la contracture intense des muscles lombaires*, signe considéré par Sicard et Laplane comme si important qu'ils ont créé le terme de *forme pseudo-pottique* pour désigner ces tumeurs de la moelle à symptomatologie exclusivement douloureuse. Clovis Vincent (10), de son côté, en a souligné l'intérêt. C'est parfois une raideur absolue de toute la colonne lombaire, D'autres fois, le mouvement de flexion est seul bloqué, les mouvements d'extension et d'inflexion latérale conservent une certaine liberté.

Cette contracture pseudo-pottique n'est pas un signe absolument constant, puisque nous l'avons vu manquer dans un cas (obs. V) et que nous l'avons observé, par contre, dans quelques rares cas de hernie discale bilatérale. Nous la considérons cependant comme un des meilleurs signes capables de faire soupçonner l'origine tumorale d'une algie sciatique rebelle.

Tous les autres signes et symptômes s'effacent devant l'importance de ces deux éléments cliniques majeurs. En ce qui concerne la douleur, l'exaspération par la toux, l'éternuement, les efforts de défécation sont les caractères secondaires communs à beaucoup de douleurs radiculaires. Remarquons seulement en passant :

1° Que les douleurs symptomatiques des tumeurs de la queue de cheval ne sont pas toujours bilatérales, loin de là ; dans 5 cas sur 7, chez nos malades, *le syndrome algique est strictement unilatéral* ;

2° Que les douleurs symptomatiques des tumeurs de la queue de cheval n'évoluent pas toujours d'une façon continue ni progressive. Un de nos malades fait, à trente-cinq ans, une crise de sciatique qui guérit en quelques mois. Deux ans plus tard, deuxième crise qui guérit également. Puis, c'est une rémission complète de cinq ans, avant la troisième crise qui amène la découverte de la tumeur. Eslberg (2), Laplane, Petit-Dutaillis ont insisté déjà sur *cette évolution intermittente des tumeurs de la queue de cheval*, et sur ces longues accalmies douloureuses qui risquent de faire conclure à une sciatique banale récidivante.

A l'examen, il n'y a pas lieu d'insister sur la sensibilité douloureuse d'une apophyse épineuse, habituellement sous-jacente au siège de la compression (Eslberg). Notons l'absence constante d'inflexion antalgique (scoliose sciatique), directe ou croisée.

Signalons en terminant la fréquence d'un signe que nous n'avons trouvé mentionné ni dans la thèse de Louis Laplane, ni dans le mémoire de Petit-Dutaillis : *le réveil brutal des douleurs par la compression manuelle des veines jugulaires*. Ce signe était net chez les 6 malades chez lesquels nous l'avons recherché.

Ne l'ayant pas recherché systématiquement dans un nombre suffisant de cas de sciatiques d'autre nature, nous ne savons pas encore si ce signe est vraiment particulier aux algies tumorales, ou si on l'observe aussi dans des algies radiculaires d'étiologies diverses. Ce petit point de séméiologie méritera d'être précisé.

3° La **ponction lombaire** retire toujours, même avant l'apparition des premiers signes neurologiques, un liquide *très modifié*. La xanthochromie nous a paru un peu moins fréquente qu'à Sicard et Laplane, puisque nous ne l'avons constatée que 3 fois sur 5 ponctions lombaires. Mais, dans tous les cas, l'épreuve manométrique montra des signes de blocage total ou partiel. Et dans tous les cas le taux de l'albuminose rachidienne était considérablement augmenté (de 0gr,71 à 20 grammes), entraînant une dissociation albumino-cytologique des plus nettes.

4° **L'épreuve du lipiodol de Sicard, Forestier et Laplane,** a donné, chez tous nos malades, une image décisive. Le lipiodol injecté par voie sous-occipitale a toujours dessiné, au pôle supérieur de la tumeur, une image d'arrêt (parfois seulement partielle), de forme concave en bas, réalisant une image en dôme épousant la forme arrondie de la tumeur. Sur la table basculante, il a toujours été possible de faire apparaître, en faisant remonter le lipiodol, une seconde image d'arrêt délimitant le pôle inférieur de la tumeur : ainsi le chirurgien, guidé par un repérage extrêmement précis, peut aborder la tumeur à coup sûr, en ne sacrifiant que deux lames au plus, et même une seule lame dans quelques cas.

Conclusions.

I, — « Rien n'est plus ardu, écrivait Louis Laplane en 1924, que le diagnostic de tumeur intrarachidienne à la période préparaplégique. » Cette assertion n'est plus exacte depuis que Sicard nous a légué le lipiodol. *Rien n'est plus facile*, oserons-nous dire en nous appuyant sur une expérience de 7 cas réunis presque tous dans l'espace d'une seule année, rien n'est plus facile, au moins dans le plus grand nombre des cas, que de faire le diagnostic d'une tumeur intrarachidienne à la période algique pure, longtemps avant l'apparition des paralysies et des troubles sphinctériens. *Le caractère rebelle de l'algie, l'exaspération des douleurs par la position couchée, la contracture pseudo-pottique des muscles lombaires, le réveil de la douleur par la compression des jugulaires* : c'en est assez pour soupçonner l'existence d'une tumeur. Dès lors, la *ponction lombaire en fait la preuve, et le lipiodol la localise*.

II. — Dans ces conditions, il n'est pas exagéré de dire que *les tumeurs radiculaires de la queue de cheval pourraient et devraient toujours, ou presque toujours* — et non pas quinze fois sur 133, — *être reconnues et confiées au neurochirurgien dès le stade « algique pur » de leur évolution* ; et qu'on ne devrait *jamais plus* les voir évoluer jusqu'au

stade paralytique, qui est aussi le stade des destructions nerveuses irrémédiables. La paraplégie flasque, l'anesthésie en selle, les troubles sphinctériens ne devraient pas être considérés comme les signes habituels des tumeurs de la queue de cheval, mais seulement comme *les accidents d'une phase terminale* à laquelle ces tumeurs ne devraient jamais parvenir.

Il faut le dire et le répéter : *C'est dès la phase algique, avant l'apparition des troubles moteurs, sensitifs et sphrinctériens, qu'il faut faire le diagnostic des tumeurs radiculaires de la queue de cheval.*

III. — Il faut insister sur les merveilleux résultats que donne l'ablation neuro-chirurgicale de ces neurofibromes ou neurogliomes de la queue de cheval quand ils sont opérés au stade de radiculalgie pure. Un neurochirurgien habile peut en général enlever la tumeur en totalité sans sacrifier aucune racine, ou en ne sacrifiant que la seule racine sensitive intéressée par la tumeur. Dans les sept cas que nous avons confiés à nos amis D. Petit-Dutaillis et J. Guillaume, la guérison a été constamment parfaite, les malades ayant été immédiatement et définitivement débarrassés de leurs atroces douleurs, sans avoir présenté à la suite de l'intervention la moindre séquelle déficitaire.

Références bibliographiques.

1. ALAJOUANINE (TH.) et THUREL (R.), La forme algique pure des tumeurs radiculaires (*Revue neurologique* 1943, t. LXXV, nos 5-6, p. 132-133).

2. ESLBERG (CH.), *Tumors of the spinal cord and the symptoms of irritation and compression of the spinal cord and nerve roots*, 1 vol., 421 pages, 1925 (Hœber, éd., New-York).

3. HAGUENAU (J.), *Les compressions progressives de la moelle*, 1 vol., 321 p., 20 fig. 20 pl., 1932 (Maloine, éd., Paris).

4. LAPLANE (L.), *Le radio-diagnostic des affections intrarachidiennes par le lipiodol. La forme pseudo-pottique des tumeurs intrarachidiennes*, 1 vol., 281 p., 62 fig. (A. Legrand, éd., Paris, 1924).

Voy. aussi : SICARD et LAPLANE, Syndrome de lumbago xanthochromique par neurogliome radiculaire. Radio-diagnostic lipiodolé (*Revue neurologique*, 1923, p. 49-53).

5. PETIT-DUTAILLIS (D.), A propos des algies symptomatiques des tumeurs de la moelle (*Revue médicale française*, 1943, t. XXIV, no 5, p. 67-68).

6. SÈZE (S. DE), Sciatiques par neurogliomes de la queue de cheval. Forme sciatalgique pure des tumeurs de la queue de cheval (*Bull. et mém. Soc. hôp. Paris*, 1943, t. LIX, nos 20-21, p. 249-252).

7. SÈZE (S. DE) et PETIT-DUTAILLIS (D). Trois observations de neurinomes de la queue de cheval à symptomatologie purement douloureuse sans signes objectifs. Ablation, guérison (*Revue neurologique*, 1943, t. LXXV, nos 5-6, p. 145).

8. SÈZE (S. DE) et GUILLAUME (J.), Sciatique récidivante, évoluant pendant huit ans sans signes objectifs, tardivement compliquée de crises douloureuses brachiales. Ablation de deux neurogliomes intrarachidiens, lombaire et cervical. Guérison (*Revue neurologique*, 1943, t. LXXV, nos 5-6, p. 145).

9. SÈZE (S. DE), SIGWALD (J.) et GUILLAUME (J.) Forme sciatalgique pure des tumeurs de la moelle. Nouvelles observations (*Revue neurologique*, 1943, t. LXXV, nos 6-7).

10. VINCENT (CL.), Sur le diagnostic des néo-formations comprimant la moelle (*Presse médicale* 1924, no 12).

STREPTOCOQUE HÉMOLYTIQUE ET CONTAGION DE LA SCARLATINE

PAR

le Dr Henri BONNET,

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.

En 1931, les membres de l'« Association internationale de médecine préventive », réunis à La Haye, ont été amenés à se prononcer sur la question de la contagion tardive de la scarlatine et les moyens de l'éviter : ils ont estimé que la prophylaxie antiscarlatineuse demeurait basée essentiellement sur les constatations cliniques, soulignant l'importance des infections locales suppurées ou rénales durables, et ils ont conseillé d'en tenir compte dans chaque cas particulier avant de permettre le renvoi de l'enfant à la collectivité. D'une façon générale, ils ont conclu que la durée classique d'isolement de quarante jours ne semble pas devoir être notablement diminuée dans les *cas ordinaires*, et qu'elle doit, au contraire, être prolongée pour les enfants atteints de scarlatine compliquée. Seuls deux cliniciens, Friedemann et Robert Debré, ont préconisé, en vue de la prophylaxie, la recherche bactériologique du streptocoque hémolytique dans le rhino-pharynx.

L'année suivante, en France, une enquête était menée auprès de médecins français et de médecins étrangers dans le but de répondre à la même question : confirmant dans l'ensemble les conclusions formulées à La Haye, cette enquête a montré néanmoins, d'une façon frappante, que la majorité des auteurs consultés se montre plus large pour la durée d'isolement des *scarlatines bénignes*, généralement les plus fréquentes : cette durée pourrait être ramenée à vingt et un à trente-cinq jours suivant les cas.

Il nous a semblé que la bactériologie pouvait apporter des précisions en ce domaine.

La discussion sur le problème bactériologique de la scarlatine reste encore ouverte, et notre dessein n'est pas, ici, de revenir sur le fond de la question. Mais, que l'on conclue, ou non, au rôle pathogène et spécifique du streptocoque hémolytique (ainsi que l'ont affirmé G. F. et G.-H. Dick), il n'en reste pas moins que la présence de ce germe, au cours de la maladie, est de caractère constant.

Quand on entreprend, comme nous l'avons fait, l'étude bactériologique systématique des sécrétions pharyngées des scarlatineux, on arrive à des résultats que l'on peut résumer de la façon suivante :

Au début de la maladie, le streptocoque hémolytique se rencontre régulièrement. Les ensemencements faits sur gélose au sang le montrent en quantité considérable ; les boîtes sont couvertes d'innombrables colonies et, dans la règle, le streptocoque hémolytique représente la flore exclusive, les germes saprophytes habituels s'étant effacés devant le germe pathogène responsable. Cette sorte d'exclusivité se retrouve, d'ailleurs, quelle que soit la forme de la scarlatine, bénigne ou grave, typique ou atypique, même dans les formes larvées dont la manifestation clinique ne comporte qu'une angine rouge sans aucune éruption.

Si l'on répète systématiquement les examens bactériologiques au fur et à mesure que la maladie vieillit, on constate que pendant un certain temps cette exclusivité du streptocoque hémolytique persiste ; puis, vers le

quinzième ou vingtième jour, le nombre des colonies diminue assez brusquement, en même temps qu'apparaissent les colonies d'autres microbes, hôtes habituels du rhino-pharynx.

A la fin de la maladie, le streptocoque hémolytique disparaît ou ne persiste que sous la forme de rares colonies erratiques, noyées dans la foule des saprophytes.

La diminution brutale du nombre des colonies, puis leur disparition se fait dans des délais variables, parfois entre le vingtième et le vingt-cinquième jour, plus souvent entre le vingt-cinquième et le trentième jour ; quelquefois aussi le streptocoque hémolytique persiste au delà du cinquantième ou soixantième jour.

Nous avons pensé que cette recherche, déjà précieuse pour le diagnostic de la maladie (il nous paraît difficile, en effet, d'affirmer la scarlatine en l'absence du streptocoque hémolytique), pouvait avoir le plus grand intérêt pour juger de la contagiosité de la maladie, et qu'elle devait apporter une précision nouvelle en ce domaine. Ne peut-elle être appelée à remplacer avantageusement la mesure quarantenaire, acceptée comme critère officiel pour remettre en liberté les convalescents de scarlatine ?

Depuis 1928, nous avons entrepris cette recherche systématique, non pas à l'hôpital, où l'observation est plus difficile, mais en clientèle, où le médecin ne peut pas ignorer si un convalescent de scarlatine, remis au contact du milieu familial, a déterminé l'apparition d'une nouvelle scarlatine, « cas de retour ».

En accord avec les différents cliniciens qui nous ont fait confiance, nous avons, de parti pris, fait cesser l'isolement à partir du jour où la recherche du streptocoque hémolytique, sur milieux au sang, s'est montrée négative.

Depuis cette époque, nous relevons dans nos stastistiques 320 cas dans lesquels la disparition du germe s'est établie aux dates suivantes : 74 fois le vingtième jour ; 126 fois le vingt-cinquième jour ; 105 fois le trentième jour ; 9 fois le cinquantième jour ; 6 fois le soixantième jour. Dans la presque totalité des cas, par conséquent, la libération de l'isolé a pu être faite avant le quarantième jour, et 15 fois seulement elle a dû être retardé, au delà de cette limite. Mais, fait capital, aucun « cas de retour » ne s'est produit autour des convalescents ainsi rendus à la vie familiale, et la guérison bactériologique a marché de pair avec l'absence de contagiosité.

En regard, et pour confirmer la valeur de cette méthode, nous signalerons deux cas d'angine rouge à streptocoque hémolytique, sans éruption, mais évoluant dans un milieu scarlatin, non isolés, et qui ont provoqué respectivement : le premier, une scarlatine normale, une scarlatine avec mastoïdite, une angine rouge sans éruption ; le deuxième : une scarlatine avec néphrite et mort. Ces deux cas nous montrent tout l'intérêt qui s'attache à ce diagnostic bactériologique des angines rouges, sans éruption, en milieu épidémique, et les sanctions prophylactiques qui devraient en découler.

De ces observations nous pouvons rapprocher celle que nous avons relatée avec MM. Debré, Ramon et Lamy, et qui concerne une scarlatine puerpérale déterminant une scarlatine typique chez l'interne soignant cette malade ; ce même interne, à son tour, contamine une malade de son service qui présente une scarlatine normale. Or nous avions isolé des lochies de la parturiente une culture pure d'un streptocoque hémolytique, producteur d'une toxine identique à la toxine scarlatineuse, et, d'ailleurs, neutralisée par l'antitoxine spécifique.

Sans vouloir ici élargir le débat et rappeler les raisons qui militent en faveur de l'origine streptococcique de la scarlatine, nous croyons que ces faits sont instructifs par eux-mêmes.

Ils montrent la valeur de la recherche bactériologique dans la contagion de la scarlatine. Qu'il s'agisse de scarlatine typique, de scarlatine fruste ou maligne, d'angine rouge sans éruption en milieu épidémique, de scarlatine puerpérale, chirurgicale ou des brûlés, le streptocoque hémolytique s'y retrouve immanquablement, comme aussi dans les cas de scarlatine apparaissant autour de ces malades. De telles constatations viendraient confirmer, s'il en était besoin, celles que nous avons relatées ci-dessus.

De toute façon, les faits que nous avons observés nous permettent de conclure que *la recherche du streptocoque hémolytique dans la période terminale de la scarlatine a une grande valeur au point de vue prophylactique. Elle peut servir de véritable critère de la contagiosité et doit être appelée à remplacer le délai quarantenaire, qui est, le plus souvent, trop long et, parfois, trop court.*

(1) Sur la scarlatine puerpérale (*Bulletin Société médicale des hôpitaux*, 23 février 1934, à propos de la communication de MM. Lemierre et Jean Bernard).

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION DE LA POLIOMYÉLITE AIGUË

PAR
H. CAMBESSÉDÈS, J. PIGNOT et J. BOYER
(des Services d'Hygiène de la Préfecture de Police).

L'épidémie, de moyenne importance, qui a sévi cette année en France a suscité une certaine émotion dans les milieux médicaux et parmi la population. C'est à juste titre que la Commission des Épidémies du Conseil d'Hygiène du département de la Seine a jugé opportun d'ouvrir un débat sur l'état actuel de la question de la poliomyélite, tant du point de vue clinique que du point de vue thérapeutique et prophylactique.

Nous résumerons ses conclusions en remémorant en même temps les données récentes recueillies lors des dernières épidémies, compte tenu des circonstances qui empêchent de connaître, depuis quatre ans, la plupart des travaux étrangers.

Au début de la séance de la Commission des Épidémies, l'un de nous a fait un bilan rapide de la poussée épidémique qui est en voie de terminaison.

Pendant l'été 1943, la poliomyélite a déterminé en France des foyers dont les principaux ont été ceux du Centre (Allier, Puy-de-Dôme, Aveyron), de l'Est (Meurthe-et-Moselle, Meuse), du Nord (Pas-de-Calais). Nous croyons même pouvoir affirmer que ce dernier foyer est la source des autres. Par une colonie de vacances, il aurait essaimé en juin dans l'Allier. De ce département, un porteur de germes aurait apporté la maladie dans la Meurthe-et-Moselle. Au total, ces foyers ont déterminé, de juillet à novembre, 1 250 atteintes.

Dans la Seine, la poussée épidémique ne fut qu'un retentissement de foyers de province. Les nombres mensuels des cas indiquent suffisamment l'importance très relative de la poussée épidémique. Alors que, pour le premier semestre 1943, il y avait eu un total de 21 cas,

il en fut déclaré 16 en juillet, 18 en août, 44 en septembre, 30 en octobre, 12 en novembre. La mortalité fut de 2,8 p. 100 environ. Ce chiffre peut être considéré comme faible, étant donnés l'âge moyen des malades, qui fut plus élevé que de coutume, et la règle classique du parallélisme de la gravité de la poliomyélite avec l'âge.

Quelques enquêtes relèvent des faits épidémiologiques intéressants : Une d'entre elles relate une incubation particulièrement longue, qui serait de deux mois chez une sœur cloîtrée ayant eu un contact, avant sa claustration, avec un porteur sain, en l'espèce la mère d'un malade.

Dans d'autres cas, la même cause de transmission par porteur sain put être découverte par l'enquête : dans un cas, une étudiante fut vraisemblablement contaminée par son frère, venu de Montluçon pour une courte visite ; dans un autre, une jeune domestique contracta la maladie vingt-cinq jours après avoir repris son service chez ses patrons revenant de congé d'Auvergne.

***

I. — Voies de pénétration du virus.

Deux conceptions se trouvent en présence quant à la voie de pénétration du germe :

a. L'une, classique, est la voie directe naso-pharyngée. Elle a pour elle, d'une façon qui ne permet pas de la mettre en doute, des constatations épidémiologiques et surtout expérimentales.

Rappelons, en effet, que la poliomyélite a été réalisée chez le singe à maintes reprises. Divers auteurs, après avoir badigeonné les narines du singe avec un tampon imbibé de virus poliomyélitique, ont vu, après une période d'incubation assez courte (neuf jours environ), le singe contracter la poliomyélite. D'autre part, la présence du virus dans le pharynx, les amygdales, la muqueuse pituitaire des sujets malades est un fait établi.

Par ailleurs, les eaux de lavage de l'arrière-gorge des parents soignant leurs enfants atteints de poliomyélite sont parfois virulentes. Les singes à qui elles ont été inoculées ont, dans plusieurs cas, contracté la maladie.

Rappelons encore que, au cours des épidémies, comme celle de Strasbourg par exemple, en 1930, il a été observé de nombreuses formes abortives extériorisées seulement par des angines, des inflammations de la muqueuse naso-pharyngée. De tels faits ont été rapportés en particulier par Levaditi, au cours de son enquête dans le milieu épidémique.

b. Mais une théorie plus moderne invoque aussi et surtout, dans la transmission de la poliomyélite antérieure aiguë, un passage indirect par la voie digestive. Cette conception s'appuie sur le fait de la constatation du virus dans les selles des malades. Les quantités du virus ainsi mises en évidence par les inoculations au singe sont même beaucoup plus grandes que celles trouvées dans le rhino-pharynx. Des porteurs de germes ont pu aussi être découverts dont le portage avait lieu uniquement dans les selles.

L'élimination du virus par cette voie s'étalerait sur une période assez longue : vingt-cinq jours, soixante jours, et même davantage : cent vingt-trois jours (Lépine et Sédallian), après le début de la maladie.

Si les deux voies de transmission, directe et indirecte, paraissent ainsi bien établies, on pourrait admettre, avec les auteurs modernes (Levaditi, Lépine, pour ne citer que les auteurs français), que, dans le cycle des épidémies, la poussée vernale, souvent légère, reconnaîtrait plutôt comme mode de transmission la voie directe, tandis que les poussées plus importantes de l'été emprunteraient la voie indirecte digestive.

Le caractère, parfois massif, de ces bouffées épidémiques, leur survenue pendant les chaleurs, au moment où les eaux sont basses, seraient en faveur de cette conception, qui a l'avantage de tenir compte des deux processus de transmission démontrés par l'expérimentation.

Ajoutons que les autres théories de contagion indirecte jadis invoquées paraissent plus ou moins abandonnées. Il en est ainsi, en particulier, de la transmission par les animaux. Elle a contre elle, assurément, l'argument considérable des essais nombreux, demeurés infructueux, de passage à divers animaux, entrepris pour trouver un animal réceptif plus facile à se procurer que le singe, seul animal réceptif susceptible d'être pratiquement utilisé dans l'expérimentation.

Pourtant, avec Tanon, l'un de nous (Cambessédès) a noté, au cours de certaines enquêtes, des faits troublants pour qui a renoncé à l'idée de la possibilité de l'animal vecteur ou réservoir de virus.

Dans cet ordre d'idées, la possibilité de transmission par les insectes piqueurs a été aussi envisagée. Mais l'un de nous (Pignot) a réalisé, avec Levaditi, sans obtenir de transmission, l'expérience suivante :

Les auteurs appliquent chez les singes, sur un espace de peau préalablement rasée, une petite cage grillagée contenant des insectes piqueurs, qui, auparavant, avaient été en contact, pendant un temps prolongé, avec d'autres singes atteints de poliomyélite, et qui avaient pu, par piqûres, absorber leur sang contaminé.

Ces expériences ont toujours été négatives.

Ajoutons que les mêmes auteurs avaient également recherché, sans résultat, la présence de virus dans la poussière des chambres de malades poliomyélitiques.

II. — Faits cliniques.

Il est intéressant de signaler le nombre et l'importance des formes frustes et abortives. Levaditi, dans le très important rapport qu'il a fait sur l'épidémie de Strasbourg, et qui résume son enquête faite sur place en plein foyer poliomyélitique, insiste sur le polymorphisme de cette maladie. Plus récemment encore, Pache, dans la *Revue médicale de la Suisse romande* (mai 1942), étudiant une épidémie survenue en 1941 et comprenant 159 cas groupés dans sa localité d'Yverdon, insiste à nouveau sur l'importance des formes anormales, qui demandent à être recherchées en période épidémique. Dernièrement aussi, Levent décrivait ces formes larvées et insistait sur leur prophylaxie, rappelant la thèse récente de Mme Knopff.

Les formes sans paralysie ont été observées très fréquemment au cours des récentes épidémies, et de celle de 1943 en particulier (formes méningées pures, formes myélitiques ou encéphalitiques). Les formes méningées pures, que l'un de nous a décrites avec Levaditi (1914), sont souvent reconnaissables par l'analyse cytologique et chimique du liquide céphalo-rachidien, qui permet d'éliminer la méningite cérébro-spinale par l'absence de polynucléose et la présence de glucose à un taux presque normal, et la méningite tuberculeuse par l'absence d'une forte lymphocytose. Par contre, dans les formes méningées poliomyélitiques, on constate très fréquemment de grosses cellules mononucléaires à noyau rond, à protoplasma abondant et vacuolaire, phénomène que nous avons désigné sous le terme de neuronophagie.

Le syndrome clinique lui-même de ces formes ménin-

gées présente quelques particularités qu'il importe de souligner : céphalée peu violente, rachialgie tenace, photophobie souvent absente, lucidité de l'intelligence.

A côté de ces formes méningées pures, il existe, au cours des épidémies, toute une gamme de formes abortives se résumant en simples angines et rhino-pharyngites.

Au plus bas degré de l'échelle de ces formes peu apparentes se situent les porteurs de germes sains. Nous avons rapporté, au cours de l'épidémie récente, des exemples assez typiques de la transmission, par de tels porteurs sains.

Dans deux cas, la contagion s'était opérée le jour même du contact infectant ; dans un autre cas, une période de quinze jours s'était passée avant que le sujet, venant de Montluçon, vienne voir l'enfant qui devait tomber malade dans les délais habituels.

La quasi-impossibilité de mettre en évidence de tels porteurs de germes, dont le diagnostic ne peut s'établir que par l'inoculation au singe, ne permet pas de préciser l'importance du nombre de ceux-ci dans l'entourage des malades. Mais les circonstances épidémiologiques permettent de penser que leur nombre est très grand. Or cette notion est essentielle pour comprendre le problème de la prophylaxie de la poliomyélite. Par elle s'explique, en effet, d'une part, en raison de l'immunité « semée » (Ch. Zœller) autour des malades, le fait que les foyers de poliomyélite s'étendent sans « revenir en arrière ». Mais en elle, d'autre part, trouve son explication cette diffusion si souvent inattendue, qui laisse fréquemment sans conclusion les enquêtes les mieux conduites.

Cette position difficile du problème de la prophylaxie devant une maladie aussi camouflée a une autre conséquence. C'est à savoir que, des trois moyens essentiels de toute prophylaxie : isolement, désinfection, protection des sujets indemnes, *ce dernier serait le plus important.*

Malheureusement, il n'existe pas de vaccin antipoliomyélitique. Les essais de Kolmer ont été les plus dignes de retenir l'attention. Mais on sait que son vaccin vivant n'avait pas pour lui l'innocuité absolue. La survenue de douze cas de maladie dans un lot d'enfants vaccinés a fait rejeter la méthode.

Quant aux sérums (de convalescents ou expérimental), leur efficacité est fort discutée, et M. Lépine a pris position nette contre eux. Aussi bien, reconnus efficaces, ils seraient réservés à la thérapeutique et non à la prévention.

III. — Mesures d'hygiène et moyens prophylactiques.

Les moyens biologiques de protection individuelle étant ainsi sans valeur, il était logique de chercher à obtenir une défense des sujets par la protection de la porte d'entrée supposée du virus. On connaît la fortune qui a été faite à la méthode de tannage de la muqueuse nasopharyngée par un certain mélange : acide picrique, alun de soude. A la Commission des Épidémies du Conseil d'Hygiène, MM. Lépine et J. Levaditi fils ont résumé l'opinion peu favorable des milieux médicaux spécialisés.

Il est incontestable que les singes qui ont subi ce traitement sont rendus impropres à contracter la poliomyélite par badigeonnage des fosses nasales avec un tampon imbibé de virus. Mais le procédé constitué par la pulvérisation d'un mélange d'alun de soude et d'acide picrique ou de sulfate de zinc ne peut être efficacement appliqué chez l'homme. Au reste nous avons constaté une poliomyélite chez un sujet qui, quelques jours après le contact infestant, avait subi ce traitement. Leurs auteurs mêmes ont abandonné la méthode, qui ne reste que dans le domaine expérimental. Aussi bien, même si elle était pratiquement réalisable, elle ne supprimerait pas la possibilité de contamination par voie digestive.

Il est donc conseillé de faire usage plus spécialement de pulvérisations huileuses, n'irritant pas les muqueuses, et additionnées d'antiseptiques (huile eucalyptolée, 1/500) ou de pulvérisations avec des solutions aqueuses très diluées de permanganate de potasse ou solution formolée à 1/1 000, ou encore l'utilisation de la formule préconisée par le professeur Vincent : eau salée, à 1/100, additionnée de 3 gouttes d'eau de Javel par 40 centimètres cubes.

La Commission des Épidémies a retenu surtout la désinfection nasale avec une huile eucalyptolée ou solution formolée selon les dilutions indiquées.

S'il est impossible de protéger les sujets menacés, peut-on espérer empêcher la transmission du virus à travers le milieu ? La désinfection est toujours pratiquée au domicile du malade. Mais il ne faut pas se dissimuler qu'elle constitue un geste peu opérant, d'après les notions acquises sur la transmission des germes. Au contraire, ces mêmes notions indiquent d'empêcher la transmission par voie intestinale. D'où la règle de faire une désinfection attentive des matières fécales.

Dans le même ordre d'idées, le virus étant détruit à 56°, il y a intérêt, en période épidémique, à faire bouillir le lait et l'eau (si celle-ci n'est pas fournie, comme dans la région parisienne, par un service public), à ne pas consommer de crudités, à moins de les bien laver à l'eau courante. Levaditi et Lépine ont pu conserver le virus intact pendant cent cinq jours dans de l'eau sans aucune précaution.

Rappelons encore les contaminations par les eaux d'égout.

La question des bains de rivière serait à considérer. Dans neuf de nos enquêtes, le sujet avait pris un tel bain avant de tomber malade. Les bains de piscine ne peuvent guère entrer en ligne de compte, à Paris en tout cas.

Tout porteur de germes, ou supposé tel, devra subir un éloignement de *trente jours*, chiffre de l'éviction classique des frères et sœurs d'un écolier poliomyélitique.

En ce qui concerne les écoles, il n'y a pas lieu de se précipiter vers la solution, toujours discutable, du licenciement dès l'apparition d'un cas. La règle jadis établie est suffisante : *licenciement de la classe* quand il y a deux cas dans la classe, et *licenciement de l'école* quand il y a deux classes contaminées.

Une telle règle, qui rassure les familles, n'entraînera presque jamais la fermeture de l'école, parce que, en définitive, la contagion est rare d'élève à élève. Elle serait de 1 à 2 p. 100 d'après Jules Renault. Lépine cite le cas d'une caserne dans laquelle avait été groupée une colonie de 412 enfants et où un seul et unique cas de poliomyélite a été constaté.

Il est intéressant aussi de noter la notion individuelle du terrain de certains sujets plus réceptifs que d'autres. On a insisté sur l'élément racial et la sensibilité plus grande des populations nordiques, particulièrement constatée aux États-Unis dans le mélange des races (Lépine) ; sur un terrain plus propice au développement du virus (terrain nerveux) ; sur l'exposition trop prolongée des enfants au soleil (cette insolation favoriserait, en cas d'épidémie, l'éclosion de la maladie).

De plus, on ne saurait trop insister sur l'interdiction absolue des déplacements d'enfants, de colonies de vacances venant de régions contaminées. De même qu'en

période épidémique, toute nouvelle réunion d'enfants devra être prohibée.

IV. — Moyens thérapeutiques.

La sérothérapie, très discutée, semble actuellement délaissée non seulement en France, mais aussi à l'étranger, étant donnée l'inconstance de ses résultats, pour ne pas dire son inefficacité.

Que ce soit le sérum antipoliomyélitique de Pettit, le sérum des convalescents préconisé jadis par Netter, l'injection du sang total des parents : père ou mère des malades, la sérothérapie, en un mot, est une méthode qui ne semble pas avoir d'action curative certaine dans l'infection poliomyélitique.

Dans ces conditions, il serait loyal et utile de faire l'éducation du public, dont l'opinion avait été, jusqu'à ces derniers temps, trop favorable à la sérothérapie, ne pouvant discriminer entre les différents sérums, et attribuant la même efficacité au sérum antipoliomyélitique qu'aux sérums antidiphtérique et antitétanique. Cet avertissement officiel éviterait un affolement légitime en cas de nouvelle poussée épidémique, comme cela a eu lieu récemment.

De toute façon, il faut prohiber définitivement la sérothérapie par voie rachidienne.

Si la sérothérapie ne semble pas donner les résultats qu'on en espérait, il existe d'autres méthodes que l'on ne saurait trop rappeler. L'abcès de fixation a donné d'heureux résultats (Tixier et Heuyer) dans les premiers jours de l'infection. Mais, dès que les phénomènes paralytiques se manifestent, il faut pour Tissier aussi rapidement que possible, alors que la phase congestive des cornes antérieures de la moelle n'a pas fait placc encore à la phase destructive, appliquer la méthode de Bordier, dont divers auteurs sont partisans, en dépit de certaines réserves faites sur son efficacité.

Cette méthode comprend une radiothérapie précoce, ensuite la diathermie, et enfin, ultérieurement, la galvanisation.

La radiothérapie doit être appliquée trois jours consécutifs et renouvelée chaque mois pendant trois ou quatre mois. Ce traitement, bien appliqué selon la méthode de Bordier, a donné à certains auteurs des résultats remarquables et a permis à des malades de revenir peu à peu presque normaux. Cette radiothérapie, précocement instituée, éviterait ainsi des paralysies qui se traduisaient par une infirmité définitive.

La diathermie et, plus tard, la galvanisation, bien appliquées, aident à parfaire la guérison.

La Commission des Épidémies, devant l'importance de ce traitement précocement institué, a adopté l'idée proposée par l'un de nous de créer, dans les grandes villes, un centre hospitalicr réservé uniquement aux poliomyélitiques et où des spécialistes donneraient les soins d'urgence et appliqueraient les traitements de récupération dès le début de la convalescence

Lépine affirmait que pareils centres spécialisés existaient déjà en 1939 aux États-Unis et qu'il avait pu voir les remarquables résultats de la radiothérapie associée au traitement précoce des paralysies.

Dans ce centre se trouveraient aussi le matériel d'appareillage précoce, ainsi qu'une piscine chaude, dont l'utilité a été reconnue tant en Suède qu'aux États-Unis, comme permettant de laisser le minimum de séquelles en favorisant la reprise des mouvements.

Enfin, un poumon d'acier, déposé au centre, serait prêt à parer à l'éventualité, rare mais possible, des formes paralytiques bulbaires.

La confiance du public serait ainsi dirigée vers une thérapeutique plus adaptée aux conceptions modernes du traitement de la poliomyélite aiguë, traitement que l'on trouverait toujours prêt à appliquer d'urgence par des médecins spécialisés, dans un centre réservé uniquement aux malades atteints de poliomyélite.

Il est inutile d'insister sur l'opportunité de cette création, qui, en dehors des soins immédiats, préserverait la population des sources de contamination.

P.-S. — Le professeur Rohmer a bien voulu nous faire connaître, par correspondauce, son opinion si autorisée sur la question. Nous extrayons de sa lettre le passage suivant :

« J'estime que la création de centres de traitement est indispensable. On pourrait récupérer une très importante fraction des fonctions musculaires lésées par un traitement systématique et rationnel prolongé pendant plusieurs années. En Alsace, le Conseil général avait voté les crédits nécessaires, et les résultats ont été remarquables.

» Je n'ai pas vu d'effets certains de la radiothérapie précoce, bien que je l'aie employée dans tous les cas.

» Par contre, je suis un partisan convaincu du traitement précoce, intense et prolongé, par la chaleur et la diathermie. Au bout de quelques mois s'ajoutent la galvanisation au courant progressif de Lapicque, un massage prudent, des exercices passifs et actifs. Pour ces derniers, une piscine chaude rendra de grands services. Le traitement orthopédique doit commencer dès les premières semaines.

» Chaque cas exige un traitement individualisé, qui demande beaucoup de temps et de patience. Il faut donc beaucoup de personnel et une direction médicale spécialisée. »

Erratum

LE TEST INSULINE-GLUCOSE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

La phrase initiale du second alinéa du chapitre II (Résultats) de l'article de MM. R. Boulin et P. Rambert (*Paris médical* nº 6, 1944, page 51) doit être rétablie ainsi : 1º *Dans un premier groupe de faits on n'observe pas d'hyperglycémie post-prandiale.*

Le Gérant: Dr André Roux-Dessarps

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 4-44. — Dépôt légal nº 122, 2º trimestre 1944
855. — Nº d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

REVUE ANNUELLE

LA CARDIOLOGIE ET L'APPAREIL CIRCULATOIRE EN 1944

PAR

le Pr Maurice VILLARET et Roger BOUCOMONT
(de Royat)

Comme pour les revues précédentes, nous avons tenté de dégager les grands courants de recherches et à donner un aperçu suffisant des travaux cités, plutôt que d'établir le « catalogue » de tous les faits publiés, ce qui nous obligerait à une simple énumération fastidieuse.

On comprendra, d'autre part, qu'en raison des circonstances la bibliographie des travaux étrangers ne nous soit parvenue que très incomplètement.

Pathologie circulatoire générale.

La rareté des **manifestations cardio-vasculaires au cours du nanisme rénal** fait valoir l'intérêt d'une observation de J. Bouvrain et Fortin, où le syndrome cardio-vasculaire grave, avec hypertension, grosses lésions du fond d'œil et grande insuffisance cardiaque, avait dominé la scène.

La malade, de dix-huit ans, a succombé plus encore du fait de la défaillance myocardique que du fait de l'insuffisance rénale. (*Arch. mal. cœur*, nos 3-4, mars-avril 1943, p. 30.)

Lian, Facquet et Alhomme mettent en valeur **l'influence du régime sec dans le traitement des grandes insuffisances cardiaques.**

Ils ont institué le régime suivant :

Régime sec strict et déchloruré : une semaine ;

Régime de grosse restriction liquidienne, avec un quart de litre de lait par jour : une à deux semaines ;

Puis phase de régime demi-sec : un demi-litre de liquide quotidien pendant deux à quatre semaines. Pendant toute la durée de ce régime, digitaline, une semaine sur deux, ou ouabaïne intraveineuse. Théobromine, neptal chaque semaine, précédés pendant trois jours de chlorure d'ammonium.

Ce régime entraîne une diminution rapide des dimensions du cœur et du foie, en même temps que disparaissent les œdèmes, la dyspnée, les épanchements.

Le régime sec constitue donc une ressource thérapeutique à mettre en œuvre dans les grandes insuffisances cardiaques avec gros œdèmes. (*Arch. mal. cœur*, nos 9-10, septembre-octobre 1944, p. 113.)

Lenègre et Minkowski décrivent le **syndrome cardio-vasculaire de la néphrite aiguë avec œdèmes** et insistent sur la présence d'un petit épanchement péricardique contrôlé par la ponction.

La guérison fut rapidement obtenue par le régime sec et les toni-cardiaques. Les signes cliniques et radiologiques régressèrent parallèlement. Les troubles électrocardiographiques ont disparu plus lentement. (*Arch. mal. cœur*, nos 7-8, juillet-août 1943, p. 89.)

Des recherches d'anatomie comparée et de pathologie expérimentale sur les connections hautes du faisceau de His-Tawara (*Cardiologia*, V, fasc. 4-5, 1941) ont été faites par Ivan Mahaim et R. Winston (Lausanne).

Mahaim et Winston ont poursuivi des recherches systématiques sur les connections hautes du faisceau de His sur quatre cœurs humains, un cœur de chien, un cœur de mouton, deux cœurs de veau, trois cœurs de lapin, neuf cœurs de chat.

Les connections hautes sont constantes chez l'homme et chez les animaux étudiés, et, ce qui est plus inattendu, elles peuvent se trouver partout, aussi bien au nœud de Tawara qu'au tronc commun ou à l'origine des deux branches. Elles sont presque toujours fines et multiples, mais elles sont parfois étonnamment larges ; elles sont habituelles au tronc commun et à l'origine de la branche gauche, rares à l'origine de la branche droite, exceptionnelles au nœud de Tawara.

Les conclusions auxquelles aboutissent les auteurs sont :

1° Le faisceau de His-Tawara n'est pas complètement isolé de la musculature ventriculaire septale. Il existe de fines connections qui l'unissent à cette musculature dans sa partie supérieure.

2° Ces connections hautes sont *constantes.* Elles sont dispersées, variables dans leur calibre et leur topographie. Le plus souvent directes, elles sont parfois indirectes et parfois instantanées. Leur identification n'est possible que sur des coupes sériées ininterrompues.

3° Ces connections hautes ont une importance fonctionnelle en physio-pathologie. Elles expliquent l'absence de bloc auriculo-ventriculaire quand les deux branches sont simultanément détruites (bloc bilatéral manqué). L'expérimentation confirme l'existence de cette conduction septale paraspécifique.

4° En physio-pathologie, ces connections hautes assument les fonctions d'un organe de suppléance. Elles rendent compte des contradictions qui se manifestent dans les observations anatomo-cliniques des blocs de branches.

5° Dans la révolution cardiaque normale, ces connections hautes assurent probablement une conduction directe entre le tissu spécifique et la musculature de la partie supérieure de la cloison, dans une région qui ne communique pas directement avec le réseau terminal de Purkinje.

Dautrebande et R. Charlier font une **étude expérimentale de l'action sur la circulation, la respiration et la diurèse des analeptiques cardio-vasculaires.**

Ils étudient successivement dix-huit substances diverses qu'ils groupent finalement en quatre catégories.

Les inhalations journalières de doses faibles de gaz carbonique réalisent l'optimum de ce qu'il faut demander à un analeptique cardio-vasculaire (augmentation du débit cardiaque, accroissement de la valeur de la systole, vasodilatation périphérique, augmentation du taux de l'hémoglobine. (*Presse médicale*, n° 3, 23 janvier 1944.)

Ivan Mahaim : **Le cœlothéliome tawarien bénin.** (*Cardiologia*, VI, fasc. 2-3, 1942.)

L'envahissement du faisceau de His-Tawara par une tumeur primitive du cœur ou par une métastase est un fait des plus rares (si l'on excepte les gommes syphilitiques) et qui semble purement accidentel.

Sur toutes les tumeurs primitives ou secondaires connues du cœur, on ne peut réunir que 5 cas de tumeur primitive du nœud de Tawara.

Mahaim en publie une observation personnelle anatomo-clinique très remarquablement fouillée.

L'étude de ces 5 observations l'amène à formuler les conclusions suivantes :

Il existe une tumeur *sui generis* du nœud de Tawara, primaire et bénigne, à forme multiloculaire, toujours minuscule, pouvant se présenter à tout âge, tout en conservant des caractères identiques, provoquant toujours un bloc du cœur, partiel ou complet, par destruction du nœud de Tawara dans sa partie postérieure.

Cette tumeur ne correspond pas à un lymphangio-cado-

théliome acquis (Mönckeburg), qui serait malin, mais elle tire son origine de la prolifération embryonnaire de l'épicarde tout autour du canal auriculaire invaginé, lors des premiers stades de développement du nœud de Tawara, prolifération épicardique déjà bien connue en diverses circonstances par ses formations pseudo-glandulaires (*Drüsersbildungen*).

Cette tumeur est donc représentée par un cœlothéliome bénin du nœud de Tawara, d'origine embryonnaire, à développement ultérieur arrêté.

Delarue, Carrot, Facquet et Hewitt commentent **deux observations anatomo-cliniques d'anévrysme aortique disséquant.** Ils en rappellent la symptomatologie : douleur brutale thoracique, progressant vers le tronc, les lombes et les membres, persistance d'une tension artérielle relativement élevée, apparition brusque d'un souffle d'insuffisance aortique, troubles circulatoires périphériques dans un ou plusieurs membres, fièvre modérée, hyperleucocytose, antécédents habituels d'hypertension.

Les altérations des lames élastiques de la média et l'athérome sont des lésions constamment retrouvées. (*Arch. mal. cœur*, n°s 7-8, juillet-août 1943, p. 73.)

Mouquin, Langevin et Chateau rapportent une observation exceptionnelle **de large communication interventriculaire avec transposition des vaisseaux et longue survie.**

Du ventricule droit, très épaissi et réduit à une chambre de chasse, ne part aucun vaisseau. Une énorme communication existe entre le ventricule droit et le ventricule gauche. A la base de ce ventricule gauche s'ouvrent trois orifices : l'aortique, le pulmonaire et le mitral. (*Arch. mal. cœur*, n°s 9-10, septembre-octobre 1943, p. 107.)

Un cas de cancer du cœur est rapporté par Doumer et J. Merlen, cancer secondaire à un cancer utérin, avec deux noyaux dans les parois auriculaires droite et gauche, et un épanchement hémorragique abondant du péricarde (tracés électriques de bas voltage). (*Société de médecine du Nord*, 27 novembre 1942.)

L'angioscopie directe par injection intravasculaire de fluorescéine est utilisée par André Lemaire, L. Léger, J.-L. Camus et Flavigny.

En injectant dans la fémorale, par ponction transcutanée au voisinage de l'arcade crurale, 10 à 20 centimètres cubes d'une solution à 5 p. 100 d'uranine, la circulation tégumentaire est parfaitement objectivée.

La coloration persiste quinze minutes, comme si le colorant, très diffusible, transsudait hors des capillaires et imprégnait les cellules du revêtement cutané.

En cas d'oblitération artérielle, le territoire mal irrigué se dessine en négatif et d'une façon assez durable pour qu'on puisse en faire le dessin sur la peau ou prendre un cliché. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, n°s 13-14, séance du 2 avril 1943.)

André Morel rapporte un cas de **thrombose de la terminaison de l'aorte** avec syndrome de Leriche, traité par artériectomie et double sympathectomie lombaire chez un homme de vingt-neuf ans.

La résection des deux iliaques primitives et la sympathectomie lombaire ont amené une guérison complète avec reprise d'une vie active normale. (*Presse médicale*, n° 11, 20 mars 1943.)

Un cas d'asystolie subaiguë par **tuberculose du myocarde** est rapporté par Marot, Guibert et J. Coste.

La radiographie avait montré, chez un noir, un cœur très volumineux et une importante adénopathie trachéo-bronchique. Des signes intenses de défaillance cardiaque s'installèrent rapidement.

L'autopsie montra un cœur énorme surmonté de ganglions caséeux dont l'examen histologique confirma la nature tuberculeuse. (*Société des sciences médicales de Montpellier*, 2 juillet 1943.)

Endocarde.

Le glucose et les mutations de la sténose mitrale font l'objet d'une étude intéressante et originale de Lutembacher.

Cet auteur fait ressortir que les sténoses compliquées de myocardite latente du ventricule gauche sont sensibles à l'hypoglycémie provoquée.

Les modifications du souffle constituent, d'après Lutembacher, un réactif de grande sensibilité, car le « déboîtage » du joint musculaire se produit sans variations appréciables du volume ventriculaire.

Réalisant une hypoglycémie insulinique à 0,50, Lutembacher voit apparaître, après quarante-cinq minutes ou trois heures suivant les sujets, un souffle systolique de pointe chez des sujets primitivement porteurs d'un rythme pur de Durozier.

Inversement, quand le souffle systolique fonctionnel de la sténose est apparu par le seul fait d'une carence en glucose, il disparaît sous la seule action d'une injection intraveineuse de 30 grammes de glucose. (*Presse médicale*, 20 février 1943.)

Poinso, Monges et Lassave décrivent **un œdème aigu du poumon mortel, chez une fillette de deux ans et dix mois** atteinte de maladie de Bouillaud.

Il s'agissait d'une endocardite mitrale avec signes congestifs pulmonaires bilatéraux.

Mort subite. L'autopsie révélait un œdème aigu du poumon, un gros cœur avec hypertrophie de l'oreillette et du ventricule gauches, foie et reins cardiaques.

Les auteurs discutent l'hypothèse d'une insuffisance auriculaire brutale avec hypertension veineuse pulmonaire consécutive. (*Société de médecine de Marseille*, 8 juillet 1942.)

Une manifestation rarissime est la **constatation d'un syndrome d'Adams-Stokes au cours d'une endocardite maligne prolongée.**

Lenègre et Mathivat ont observé une femme de quarante-quatre ans atteinte d'une endocardite mitro-aortique ancienne, de type rhumatismal, chez qui s'est développée une endocardite maligne prolongée. L'éclosion d'accidents d'Adams-Stokes incoercibles et rapidement mortels avec alternatives de tachycardie relative et de bradycardie donne son caractère exceptionnel à cette observation.

L'électrocardiogramme montre un bloc auriculo-ventriculaire total à rythme ventriculaire instable.

A l'autopsie, il est trouvé une endocardite aortique ulcéro-thrombosante avec perforation punctiforme des valvules et extension des lésions au septum, qui est ulcéré et en partie perforé. Les coupes en séries montrent la destruction totale du nœud de Tawara et du faisceau de His par un tissu de granulation. (*Arch. mal. cœur*, n°s 3-4, mars-avril 1943, p. 32.)

Brodin, Soulié et Fourestier présentent **un cas d'endocardite maligne au cours d'une tétrade de Fallot** avec localisation des végétations sur l'orifice pulmonaire.

L'endocardite maligne évolua en quelques semaines, après un phlegmon de l'amygdale, sans fièvre appréciable, chez un sujet infantile, dont la cyanose s'accentua de jour en jour.

A l'autopsie, l'orifice pulmonaire à deux valves était complètement oblitéré par les végétations et un thrombus développé à leur contact. La communication interventriculaire était largement béante. (*Société française de cardiologie*, 18 octobre 1942.)

Lian rapporte deux cas où le diagnostic rarissime de **rétrécissement tricuspidien** a pu être porté durant la vie.

Le diagnostic clinique est à poser lorsque les seuls signes stéthacoustiques diastoliques consistent en un roulement diastolique précédé ou non d'un rythme de rappel, et se terminant ou non par un souffle présystolique, roulement ayant son siège sur l'appendice xyphoïde ou au creux épigastrique, ou en bordure immédiate de l'appendice xyphoïde, soit à droite, soit à gauche. (*Arch. mal. cœur*, nos 3-4, mars-avril 1943, p. 40.)

Péricarde.

La péricardite myxœdémateuse est étudiée par Pasteur Vallery-Radot, Lenègre et J.-J. Welti.

Les auteurs démontrent que les gros cœurs myxœdémateux sont en réalité des péricardites.

Ils donnent les signes cliniques, cytologiques et radiologiques de ces péricardites, et soulignent l'influence exclusive et radicale de l'opothérapie thyroïdienne sur ces gros cœurs myxœdémateux. (*La Presse médicale*, n° 16, 24 avril 1943.)

Un cas de cardiomégalie considérable, de nature myxœdémateuse, lié à un épanchement péricardique abondant, est publié par Pasteur Vallery-Radot, Lenègre et J.-J. Welti. Il s'agit d'un myxœdème acquis ancien de l'adulte, au cours duquel on note des signes d'insuffisance cardiaque rebelles à la saignée et à la digitaline et une augmentation considérable des dimensions de l'opacité cardiaque. La ponction exploratrice, suivie de pneumoséreuse, a montré qu'il s'agissait d'un épanchement péricardique abondant, entourant un cœur lui-même légèrement augmenté de volume. Le traitement thyroïdien *per os* a fait disparaître l'épanchement et a ramené les dimensions du cœur à des chiffres sensiblement normaux, compte tenu de l'âge et de l'état du système artériel de la malade. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 1-2-3-4, 15 janvier 1943.)

Une autre observation des mêmes auteurs fait la preuve qu'une augmentation, même modérée, du volume du cœur peut relever, au moins en partie, d'un **épanchement péricardique.**

On peut donc accorder une certaine individualité à ces épanchements péricardiques du myxœdème, qui sont l'apanage des sujets relativement âgés, myxœdémateux depuis longtemps et non traités. Cet épanchement péricardique a des caractères cliniques et biologiques assez particuliers. Il n'a aucune tendance à la résorption spontanée. Même ponctionné, il récidive et il reste indifférent aux toni-cardiaques. Il guérit sans laisser de traces en quelques semaines par l'extrait thyroïdien. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 1-2-3-4, 15 janvier 1943.)

Un cas de péricardite calcifiante traitée par péricardectomie est présenté par Læderich, Bergeret et Thiéry.

Arrivé au stade d'insuffisance cardiaque irréductible avec gros foie dur et ascite, une amélioration remarquable de l'état du malade a été obtenue par une péricardectomie partielle, limitée à la face antérieure des ventricules et d'une partie des oreillettes, opération relativement simple, qui suffit pour rendre au muscle cardiaque la possibilité d'expansion diastolique dont il a besoin.

Une des conditions essentielles du succès de cette intervention est qu'elle soit effectuée au moment propice, dès que les accidents d'insuffisance cardiaque sont assez marqués pour la justifier, mais sans attendre qu'ils aient créé des lésions irréparables. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 10-11-12, 12 mars 1943.)

Lian fait une série de **remarques phonocardiographiques sur les frottements péricardiques.**

Il s'élève contre l'expression usitée et admise « à cheval sur les bruits du cœur ». Les frottements restent localisés dans la systole ou dans la diastole et n'empiètent pas d'un temps sur l'autre.

Chaque frottement péricardique est constitué par un groupe vibratoire d'une durée totale de 4 à 6 centièmes de seconde, la fréquence des vibrations s'étage de 100 à 150 par seconde.

Les frottements sont mésosystoliques, protodiastoliques ou présystoliques.

Le rythme de locomotive est constitué par la présence de trois frottements. (*Arch. mal. cœur*, nos 1-2, janvier-février 1943, p. 5.)

Hypertension artérielle.

A. Corteel apporte une contribution intéressante au **traitement de certaines hypertensions solitaires** en donnant les résultats qu'il a obtenus avec la progestérone, qui lui paraît être l'hormone la plus fréquemment hypotensive.

La folliculine l'est rarement, de même que le testostérome.

L'œstradiol, ajouté à la progestérone dans la proportion de 10 p. 100, accroît la chute tensionnelle du double environ. (*Presse médicale.*)

Pilgerstorfer (Vienne) a fait procéder à **la résection des surrénales** chez une jeune fille de vingt ans, présentant des troubles de la vue et une tension à 25. D'abord tombée à 18-13, la tension remonta rapidement, en même temps que s'installaient des signes d'insuffisance cardiaque. La malade mourut dans le coma urémique.

L'auteur conclut que les surrénales ne jouent pas un rôle très important dans la pathogénie de l'hypertension maligne. (*Klinische Wochenschrift*, XXI, n° 34, 22 août 1942, p. 753.)

P. Étienne-Martin fait l'étude des **indications médicales des interventions chirurgicales dans le traitement de l'hypertension artérielle permanente.** Il discute des mérites respec. tifs de la splanchnectomie bilatérale en un temps, de la surrénalo-splanchnectomie gauche et de la décapsulation rénale. Il précise les raisons du choix de telle intervention plutôt que telle autre et donne les résultats obtenus. (*Presse médicale*, n° 13, 3 avril 1934.)

Une **hypertension artérielle maligne** révélée par l'examen oculaire fait l'objet de commentaires de Calmette et Deodati.

Un homme de trente-quatre ans vient consulter en apparente bonne santé pour de légers troubles oculaires.

On le trouve porteur de graves lésions du fond d'œil.

On découvre à ce moment une forte hypertension artérielle.

Il meurt dans le coma trois semaines après.

L'importance des signes ophtalmoscopiques, dans la maladie hypertensive, est bien mise ici en évidence, ces signes précédant les signes cliniques. (*Société de médecine et de chirurgie de Toulouse*, novembre 1942.)

Reprenant les travaux de Bohn, Riser, Planques et Dardenne ont voulu vérifier s'il existait vraiment, dans le sang des hypertendus artériels pâles, des **substances vaso-constrictives** qui seraient éliminées par les **urines.**

De leur étude expérimentale importante, il ressort qu'il est impossible de déceler une différence qualitative ou quantitative quelconque entre les extraits de sang ou d'urine de sujets normaux et hypertendus artériels.

La théorie angiospastique de l'hypertension artérielle est donc infirmée. (*Presse médicale*, n° 1, 9 janvier 1943, p. 2.)

Aortite syphilitique.

Les lésions aortiques et cardiaques de l'aortite syphilitique font l'objet d'un très beau travail de Lenègre et Hazim, qui font ressortir que les plaques fibreuses de l'endaorte ont une affinité spéciale pour la zone sus-sigmoïdienne.

Ceci entraîne deux conséquences :

Dans la moitié des cas, on trouve une sténose ou une occlusion parfois bilatérale de l'ostium des coronaires ; dans les trois quarts des cas, une sigmoïdite syphilitique avec écartement et disjonction des insertions commissurales des sigmoïdes.

Les lésions scléro-inflammatoires prédominent sur la média, et surtout sur la péri-aorte. Elles n'envahissent pas le médiastin. Par contre, elles irritent de façon manifeste et prolongée les filets nerveux de l'important plexus végétatif péri-aortique.

Les altérations cardiaques sont souvent très précoces, au moins constantes et souvent très intenses dans l'aortite syphilitique. Il s'agit d'une myocardite, mais, fait capital, qui n'est pas liée directement à la syphilis.

L'irritation prolongée des filets nerveux végétatifs péri-aortiques, source de troubles vaso-moteurs incessants, réalise parfois une véritable myocardite vaso-motrice. (*Arch. mal. cœur*, nos 11-12, novembre-décembre 1943, p. 121 à 135.)

R. Degos communique les résultats obtenus par lui sur **40 aortites et aorto-myocardites syphilitiques traitées par 150 injections quotidiennes successives de cyanure de mercure**.

La tolérance a été remarquable, les résultats, dans l'ensemble excellents, avec des améliorations considérables et parfois inespérées. (*Bull. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 17-18-19, séance du 21 mai 1943.)

L. Ronques et J. Pautrat rapportent une observation **d'action favorable de cures très prolongées de cyanure de mercure sur une aortite syphilitique avec œdème pulmonaire aigu à répétition.**

180 injections furent pratiquées, qui ne déterminèrent aucune réaction. Les toni-cardiaques ont pu être abandonnés, le malade circule, alors que, depuis plusieurs années, il était incapable de travailler et ne quittait plus les hôpitaux. Il est resté plus d'un an sans avoir de crises d'œdème pulmonaire alors qu'auparavant il en présentait une par mois. (*Bull et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 17- 18- 19, séance du 14 mai 1943.)

Le traitement mercuriel prolongé de l'aortite syphilitique fait l'objet d'une étude de Laubry, Lenègre et Mathivat, et porte sur 31 malades. Ils font ressortir que la tolérance a été très bonne, que les résultats obtenus ont été très favorables, d'autant plus que les sujets étaient plus jeunes, et que les troubles fonctionnels ont toujours été heureusement influencés. L'angine de poitrine syphilitique a disparu relativement vite, après 30 à 60 injections.

Les auteurs concluent que les traitements mercuriels prolongés représentent un progrès dans le traitement des aortites syphilitiques. On peut les prescrire avec les précautions classiques, même dans les cas d'insuffisance ventriculaire avec œdèmes. Ils améliorent considérablement les troubles fonctionnels et sont très bien tolérés même par les sujets qui ont une albuminurie légère et une azotémie élevée (0,50 à 0,70).

Comme ces traitements doivent être poursuivis presque sans interruption, il faut les réserver aux seuls cas où le diagnostic d'aortite syphilitique est certain. (*Bull. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 11 juin 1943, no 22.)

Marot et Armand présentent un **phonocardiogramme d'un malade porteur d'un souffle d'insuffisance aortique** entendu à 3 mètres de distance.

Ce souffle doit être rattaché à une aortite syphilitique ayant amené secondairement une rupture brusque du plancher sigmoïdien. (*Société des sciences médicales de Montpellier*, 2 juillet 1943.)

Artère pulmonaire.

Lutembacher rapporte un cas de **malformations congénitales de l'artère pulmonaire.**

L'étude détaillée de ce cas met en valeur l'agénésie partielle de la paroi de l'artère pulmonaire à son origine, l'agénésie des valvules pulmonaires postérieures, une agénésie partielle de la paroi de la branche droite de l'artère pulmonaire, enfin une communication interventriculaire avec report à droite de l'origine de l'aorte. (*Presse médicale*, no 46, 11 décembre 1943.)

Lenègre, Mme Roudinesco et Mlle Marquis rapportent deux cas de **dilatation segmentaire congénitale de l'artère pulmonaire.**

Chez le premier, la dilatation intéresse presque exclusivement le tronc de l'artère pulmonaire et se traduit surtout par une saillie anévrysmale de l'arc moyen gauche.

Le second a une cyanose congénitale avec hippocratisme digital accentué. La dilatation se limite aux branches de l'artère pulmonaire, qui sont énormes et battantes. Un court-circuit du cœur droit vers le cœur gauche est vraisemblable cliniquement et d'après les épreuves de vitesse circulatoire. (*Société française de cardiologie*, 21 mars 1943 ; *Arch. mal. cœur*, mai-juin 1943.)

Les formes partielles de la dilatation congénitale de l'artère pulmonaire sont étudiées par Soulié, Bouvrain et Joly. Ils présentent 6 observations de dilatation localisées aux branches de l'artère pulmonaire.

Chez 5 sujets, il existe un souffle systolique maximum au bord gauche du sternum, perçu dans le dos, avec ou sans frémissement.

L'électrocardiogramme est normal dans un cas, et, dans les 5 autres, il y a une déviation droite plus ou moins accentuée dont l'interprétation pose un problème complexe. (*Société française de cardiologie*, 21 mars 1943 ; *Arch. mal., cœur*, mai-juin 1943.)

Routier et Escalle rappellent les signes du **rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire** : souffle systolique rude du deuxième espace intercostal gauche, accompagné d'un frémissement palpatoire ; saillie convexe de l'arc moyen à l'écran ; forte déviation droite de l'axe électrique de l'onde rapide avec ou sans inversion de T_1, cyanose et dyspnée. Mais ces signes n'appartiennent pas en propre au rétrécissement pulmonaire.

Les auteurs s'élèvent contre la facilité avec laquelle on pose le diagnostic de rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire, alors qu'une récente statistique de 1 000 cardiopathies congénitales ne permet de trouver que 9 cas de sténose pulmonaire pure. (*Société française de cardiologie*, 21 mars 1943 ; *Arch. mal. cœur*, mai-juin 1943.)

Roger Froment et A. Gonin décrivent **le syndrome infundibulo-pulmonaire.**

La palpation permet d'isoler l'impulsion systolique parasternale haute, perçue à gauche du sternum et, à l'auscultation, le clangor du deuxième bruit ou même des deux bruits au foyer pulmonaire. Souvent on entend aussi un souffle systolique parasternal gauche, parfois un diastolique d'insuffisance pulmonaire fonctionnelle.

Le syndrome infundibulo-pulmonaire s'observe dans les

lésions mitrales isolées, dans les lésions mitro-aortiques, dans les anomalies congénitales du système artériel pulmonaire, dans les affections du cœur droit, les sinistrocardies, la maladie de Basedow. (*Arch. mal. cœur*, mai-juin 1943, p. 67.)

Troubles du rythme.

Ivan Mahaim (Lausanne) : **Le bloc de branche et l'anatomie pathologique.** (*Revue médicale de Suisse romande*, LXII, 4, 25 avril 1942, p. 318 à 342.)

Faisant l'historique des travaux successifs consacrés au faisceau de His — décrit pour la première fois en 1893 — et arrivant aux récentes conceptions américaines qui vinrent bouleverser nos idées sur le bloc de branche, Mahaim reprend les 53 observations anatomo-cliniques de bloc de branches actuellement connues, puis étudie les 23 observations comprenant une *destruction complète* de l'une des deux branches.

Or, sur ces 23 cas, 12 sont conformes aux conclusions classiques formulées par Eppinger et Stoerk, et 11 sont conformes aux conclusions revisionnistes d'Oppenheimer et Pardee.

Il est certain que la lésion d'une branche n'est pas le seul facteur qui détermine la forme du complexe ventriculaire. La position du cœur dans le thorax, par exemple, joue un rôle très important, et Mahaim publie un tracé où, à l'inspiration, le complexe passe du lévogramme au dextrogramme pour revenir au lévogramme (terminologie classique) à l'expiration.

Il ne faut pas perdre de vue que le bloc de branche peut non seulement se manifester temporairement ou par intermittences (bloc 2/1 par exemple), mais qu'il peut être interchangeable. C'est le *bloc de branche à bascule*, dont il publie une observation personnelle des plus curieuse. Bloc de branche gauche (classique), chez un homme de soixante-six ans.

L'espace PR mesure 0",18. Le groupe QRS 0",12. Quatre mois plus tard, bloc de branche droite. Entre temps, mélanges de dextrogrammes et de lévogrammes.

Dix-huit mois plus tard, tachycardie à 120 avec bloc auriculo-ventriculaire 2/1 intermittent. Bloc de branche droite avec espace PR de 0",16 et QRS très élargi sur les précédents tracés, 0",16.

Dans la suite, bloc bilatéral de branche droite, mais QRS s'élargissant encore, 0",18.

Quelques semaines plus tard, le malade est atteint d'un syndrome de Stokes-Adams avec insuffisance ventriculaire gauche. Bloc auriculo-ventriculaire partiel et variable 2/1, 3/1, 4/1.

Mahaim estime que le problème anatomique du bloc de branche a été mal posé dès le début, car tous les auteurs qui ont procédé à des recherches histologiques du tissu spécifique pensent qu'il est démontré que les deux branches sont complètement isolées tout le long de leur trajet septal.

Or, Mahaim a démontré l'existence de *connections hautes* de la branche gauche, qui peuvent se trouver partout, même au nœud de Tawara et au tronc commun.

Des recherches expérimentales ont démontré que, dans la majorité des cas, la section chirurgicale correcte des deux branches ne provoque pas de bloc auriculo-ventriculaire complet stable.

Reprenant toutes les hypothèses de localisation des lésions sur le faisceau ou les branches, Mahaim a pu démontrer que les troubles de conduction auriculo-ventriculaire consécutifs à la section des deux branches sont précisément déterminés par l'état des connections hautes réunissant le tronc commun et les deux branches à la musculature de la cloison interventriculaire. C'est le mécanisme du *bloc bilatéral manqué*.

Ce n'est donc ni l'unilatéralité de la lésion destructive histologique, ni le niveau de cette lésion qui déterminent la forme du complexe ventriculaire, mais, avant tout, le *niveau de reprise*. La destruction complète de la branche droite peut correspondre aussi bien à un dextrogramme qu'à un lévogramme, ou encore à un bigramme.

Revenant sur **les dissociations isothermiques**, Doumer, à propos d'un cas, tente une interprétation de ce curieux trouble du rythme.

Il pense qu'il faut admettre un centre d'automatisme unique, centre septal, ou centre auriculaire bas situé, qui a pris le pas sur le sinus, et qui commande par des voies divergentes au sinus et au système hisien.

Il propose l'appellation, pour ces cas, d'isorythmie par attelage du front. (*Arch. mal. cœur*, n°s 1-2, janvier-février 1943, p. 8.)

Soulié, Joly et Fortin présentent une nouvelle **observation d'échappements ventriculaires en série, au cours d'une malformation congénitale de l'artère pulmonaire.**

Ces échappements, qui constituent une véritable dissociation isorythmique paroxystique, apparaissent lorsque l'espace PP' augmente très légèrement. (*Société française de cardiologie*, 18 octobre 1942.)

Électrocardiographie.

Ivan Mahaim expose **le syndrome de Wolff-Parkinson-White** et sa pathogénie. (*Helvetia Medica Acta*, vol. VIII, fasc. 4, 1941.)

Il n'est pas exceptionnel de rencontrer, en clinique électrocardiographique, une curieuse association de deux troubles différents et paradoxaux, caractérisée par un raccourcissement de l'espace PR, auquel fait suite un allongement du complexe ventriculaire en forme de bloc de branche.

Mahaim en publie deux observations personnelles, puis, reprenant l'étude des tracés publiés antérieurement, aboutit aux conclusions suivantes :

1° Le syndrome de Wolff-Parkinson-White n'est pas caractérisé par l'association d'un raccourcissement de l'espace PR et d'un bloc de branche. Il est caractérisé par une onde d'excitation supplémentaire qui se place à la fin de l'espace PR et qui déforme la partie initiale du complexe ventriculaire, tout en paraissant diminuer l'espace PR.

2° Cette onde d'excitation supplémentaire correspond à un « centre excitable » qui donne lieu aux crises de tachycardie supra-ventriculaires de la plupart de ces cas. Ce centre excitable est localisable dans la région auriculaire inférieure.

3° Ce syndrome survient le plus souvent chez des sujets jeunes, dont le cœur paraît tout à fait sain, mais cela ne veut pas dire qu'ils sont indemnes de toute atteinte myocardique inflammatoire. Il y a toutes les raisons de croire, au contraire, que ce sont de petits foyers inflammatoires, localisés, qui causent et entretiennent l'activité de ce centre auriculaire excitable.

Les caractéristiques du flutter auriculaire sont mises en relief par Lian, Facquet et Berger. Ils dégagent quatre caractères électriques constants : la grande fréquence des ondes auriculaires, leur nombre très supérieur à celui des complexes ventriculaires, leur équidistance, leur constance de forme et d'amplitude dans un même tracé.

La réunion de ces quatre caractères est indispensable pour porter le diagnostic électrocardiographique de flutter auriculaire. (*Arch. mal. cœur*, septembre-octobre 1943, p. 109.)

Giraud, Jouve et Serrez apportent la première observation de **dissociation transitoire des oreillettes au cours d'une diphtérie**, chez une enfant de vingt-six mois.

Au quatrième jour de la maladie, les auteurs notèrent la combinaison de deux séries de manifestations auriculaires.

Les jours suivants, cette combinaison ne fut pas retrouvée, l'évolution se faisant dans le sens d'un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et interventriculaire, pour aboutir à de très grosses déformations ventriculaires de type agonique. (*Société française de cardiologie*, 18 octobre 1942, in *Arch. mal. cœur*, janvier-février 1943.)

L'étude des **troubles de la conduction intraventriculaire en dérivation précordiale** est faite par Jouve et Pierron.

Ils justifient, par cette étude morphologique, la nomenclature américaine des blocs de branche droit et gauche (20 observations).

En dérivation précordiale comme en dérivations périphériques, il existe des analogies évidentes entre les images de déviation de l'axe vers la gauche et du bloc de branche gauche.

Au contraire, les images de position droite de l'axe, comme celles de bloc de branche droite, échappent à tout essai de systématisation en DIVF. (*Arch. mal. cœur*, nos 3-4, mars-avril 1943, p. 25.)

Radiologie cardio-aortique.

La silhouette radiologique cardio-aortique dans les néphrites aiguës fait l'objet d'un travail de Lian, Facquet et Alhomme, qui signalent l'augmentation très importante de l'ombre cardiaque, un léger élargissement du calibre aortique, un hydrothorax uni- ou bilatéral.

Ces anomalies disparaissent progressivement, en même temps que les œdèmes périphériques, sous l'influence du régime sec et du repos.

Mouquin rapporte deux cas analogues, avec téléradiographies montrant les réductions très importantes de l'aire cardiaque obtenues par le traitement. (*Arch. mal. cœur*, nos 7-8, juillet-août 1943, p. 85.)

Les aspects radiologiques inhabituels du cœur chez l'enfant sont étudiés par Soulié, Joly et Bouvrain, qui discernent deux anomalies : la saillie de l'arc moyen, la saillie de l'arc droit.

Seize radiographies illustrent cette étude. Les auteurs pensent que ces anomalies sont des dispositions congénitales du cœur dans la poitrine, à la limite des particularités morphologiques. (*Arch. mal. cœur*, nos 9-10, septembre-octobre 1943, p. 101.)

Lian, Facquet et Alhomme étudient **les variations de l'ombre radiologique cardio-aortique chez les addisoniens traités par la désoxycorticostérone.**

Chez les 3 malades considérés, l'ombre cardio-aortique a augmenté au cours du traitement, et l'on note un parallélisme étroit entre les modifications radiologiques et l'évolution du poids et de la pression artérielle.

Les deux facteurs principaux de ces modifications sont l'œdème myo-péricardique et l'augmentation de la masse sanguine. (*Arch. mal. cœur*, nos 7-8, juillet-août 1943, p. 81.)

A PROPOS DE QUELQUES ACQUISITIONS RÉCENTES SUR LA PRESSION VEINEUSE ET LA CIRCULATION DE RETOUR

PAR

Maurice VILLARET et P. GRELLETY-BOSVIEL

A la suite des essais peu concluants tentés chez l'homme par Moritz et Tabora, une méthode très précise de mesure de la pression veineuse périphérique a été mise au point de 1913 à 1922 par l'un de nous et rendue pratique grâce à nos recherches systématiques et prolongées, en collaboration surtout avec Saint Girons et L. Justin-Besançon. On peut dire que c'est à partir de cette époque que les cliniciens, expérimentant directement sur l'homme, se sont intéressés à la circulation de retour, étudiée seulement jusqu'alors chez l'animal par les physiologistes, entre antres François Frank, Delezenne, Wertheimer, Hallion, Plumier.

Nous n'avons pas l'intention ici de revenir sur les nombreuses acquisitions cliniques que la phlébopiézométrie nous a permis de préciser dans ces vingt dernières années. Notre but, dans ce court exposé, est de résumer quelques-unes des notions nouvelles sur la circulation de retour qui sont venues se surajouter à celles qu'on trouvera traitées en détail dans notre livre sur la pression veineuse périphérique (1).

Après vingt ans de recul, en se référant aux articles publiés tant en France qu'à l'étranger, on peut constater que notre méthode de mesure directe de la pression veineuse reste toujours la seule utilisée. Le chiffre normal de 12 ou 13 centimètres d'eau, considéré par nous comme le plus fréquent, peut être sensiblement plus bas et ne pas dépasser 8 ou 10. L'hypertension veineuse semble débuter au-dessus de 13.

1° Il est évident qu'en plaçant pour cette mesure le sujet en position horizontale, en vue d'annihiler l'effet de la pesanteur, nous favorisons l'écoulement du sang vers les cavités cardiaques. Aussi, bien que nous ayons pu ainsi dépister aisément les insuffisances cardiaques et les suivre dans leur évolution, certains auteurs, en provoquant dans le bras un certain degré de stase veineuse artificielle, ont essayé de rendre plus évidents les troubles de la circulation de retour. Govaerts et Pruche ont ainsi obtenu des résultats intéressants. De même, Olmer, Jouve et Vague ont démontré que l'élévation des membres inférieurs à 60° au-dessus du plan du lit n'augmente la pression veineuse que dans les cas d'insuffisance cardiaque du type droit ou d'asystolie totale.

2° On a reproché à la tension veineuse mesurée dans une veine du pli du coude de n'être que le reflet de la pression des veines superficielles du bras. Or elle correspond sensiblement, comme nous l'avons montré, à la pression qui règne dans toutes les veines du membre supérieur aussi bien superficielles que profondes. Il suffit de placer en amont de l'aiguille un lien pneumatique gonflé à une tension supérieure à la maxima artérielle pour remarquer que cette manœuvre ne modifie en rien la pression veineuse en aval, mettant ainsi en évidence le rôle des perforantes.

3° Rappelons brièvement que François Franck, Delezenne, Plumier ont montré chez l'animal qu'il existe

(1) MAURICE VILLARET, SAINT GIRONS et L. JUSTIN-BESANÇON, *La Pression veineuse périphérique*, 1 vol. in-8°, 378 p., 16 fig. (Masson, édit., 1930).

entre la circulation superficielle et profonde (veine fémorale et veine rénale) soit des variations parallèles par arrêt provoqué du cœur ou de la respiration, soit un véritable antagonisme décrit sous le nom de balancement circulatoire.

L'un de nous, avec L. Justin-Besançon et R. Cachera, a étudié ces faits plus en détail en établissant la notion des *asynergies circulatoires*, dont il convient de tenir compte bien souvent dans l'interprétation des faits cliniques et, en particulier, des résultats fournis par la mesure des tensions artérielle et veineuse (1).

Pour avoir une idée de la pression veineuse profonde, plusieurs auteurs ont comparé la tension veineuse superficielle et celle du liquide céphalo-rachidien. Déjà l'épreuve de Queckenstedt nous avait montré que la simple compression de la jugulaire augmentait la pression du liquide céphalo-rachidien, quand Harrison, Tzanck et Renaud, Loeper, Lemaire et Patel prouvèrent que, si aucune cause locale n'agit sur la tension du liquide céphalo-rachidien, celle-ci se modifie proportionnellement à la pression veineuse superficielle sans qu'il y ait réversibilité.

Ajoutons qu'à notre connaissance la mesure directe des pressions veineuses superficielle et profonde, si facile et si rapide à effectuer au cours d'une intervention chirurgicale, n'a jamais été effectuée.

Quant aux relations exactes entre les pressions veineuses prises au niveau du bras et de la rétine, il nous a paru jusqu'ici difficile d'en préciser la valeur, les deux systèmes circulatoires ayant une physiologie différente, ce qui correspond à la notion des asynergies circulatoires que l'un de nous a précisée.

4° Connaissant la variabilité de la circulation de retour, si sensible à tant d'éléments, il est curieux de constater combien peut être constante la pression veineuse chez le même sujet, placé en position horizontale, d'un jour à l'autre, et aussi après avoir provoqué chez lui diverses perturbations passagères d'ordre physiologique, ce qui montre ainsi la régularité du tonus périphérique. Revenant sur des travaux antérieurs, nous avons montré de même, avec P. Lambling, en utilisant l'appareil de Henry et Jouvelet qui permet par un dispositif spécial de mesurer la pression veineuse pendant un temps indéterminé, que, pratiquement, chez un sujet sain, aucun médicament injecté à des doses normales ne paraît susceptible de la modifier. Par contre, il est intéressant d'étudier la tension veineuse dans d'autres positions que l'horizontale et après un exercice standard ; c'est ce qu'ont essayé de réaliser Pruche et récemment Van Nieuwennhuizen.

5° Nous avions observé dès 1925 (2) que les facteurs physiologiques, la vis a tergo, l'aspiration cardiaque et pulmonaire, invoqués jusqu'alors comme réglant la circulation veineuse, devaient céder le pas à la réplétion des veines et des capillaires tant superficiels que viscéraux, sous le contrôle du système nerveux périphérique et central.

Plusieurs auteurs, partant de ces faits, ont élargi ce problème d'une façon fort intéressante. C'est ainsi que l'un de nous (3), avec L. Justin-Besançon, R. Cachera et R. Fauvert, a insisté dans de nombreuses publications sur le rôle des réservoirs veineux contractiles, hépatique, splénique et intestinal, dans la progression de la circulation de retour. C'est ainsi, de même, que Laubry et Tzanck (4) ont montré que, si le système artériel, est à chaque systole rempli à son maximum, la capacité du réseau veineux est capable d'absorber plusieurs fois

(1) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et R. CACHERA, *La Presse médicale*, 28 octobre 1931.

(2) P. GRELLETY-BOSVIEL, *La circulation veineuse périphérique* (Legrand, 1925).

(3) MAURICE VILLARET, Foie circulatoire et barrage hépato-portal (*Paris médical*, 18 mai 1935) ; *Congrès de l'Insuffisance hépatique, Vichy*, 16 septembre 1937 (Wallin, édit., Paris) ; *Revue médicale française*, n° 1, janvier 1943.

(4) LAUBRY et TZANCK, La circulation de retour (*Presse médicale*, 23 mars 1932).

le volume de la masse sanguine totale : la paroi des vaisseaux veineux se moule sur son contenu, rendant ainsi possibles les variations incessantes de la masse sanguine tout en assurant sa progression continue vers le cœur. Ils ont traduit ces rapports entre la masse sanguine et la capacité des réservoirs veineux sous forme du coefficient $\frac{M}{C}$ dont l'expression clinique est donnée par le chiffre de la pression veineuse.

6° Bancroft puis Binet ont démontré par des expériences sur la rate, et l'un de nous, avec L. Justin-Besançon, René Cachera et René Fauvert, a mis en évidence les mêmes faits en ce qui concerne le foie, la rate et l'intestin, que seule une partie du sang participe à la circulation rapide. Il existe de nombreux réservoirs viscéraux qui gardent en réserve une fraction variable de la masse sanguine, laquelle circule dans les vaisseaux dilatés dix à vingt fois plus lentement que le sang actif. Aussi Wolheim, renversant complètement les données anciennes de physiologie, affirme, mais d'une façon un peu trop schématique, que les contractions cardiaques sont réglées par l'apport diastolique veineux. Si le cœur s'adapte à la diminution ou à l'augmentation de cet apport, la pression veineuse ne se modifiera que dans les limites de la régulation physiologique. Par contre, deux décompensations peuvent se produire, l'une *par excès*, le sang arrivant en trop grande quantité pour un myocarde devenu insuffisant (asystolie), l'autre par *défaut*, la fraction active du sang diminuée entraînant une réduction du débit cardiaque, comme on l'observe dans les états de choc, dans les troubles post-infectieux ou post-opératoires.

Cette notion comporte des conclusions thérapeutiques. Dans le premier cas, le malade sera maintenu dans la position assise et l'on utilisera la saignée, la digitaline ou l'ouabaïne ; dans le second cas, au contraire, le sujet sera couché à plat ou même en position de Trendelenburg, les jambes surélevées et bandées, et l'on prescrira les inspirations courtes de carbogène, le cardiazol, l'adrénaline ou l'éphédrine, puisqu'il faut avant tout « réamorcer le cœur » et irriguer les centres nerveux.

Jouve et Vague (5), qui ont longuement insisté sur l'importance du débit cardiaque et du tonus veineux périphérique, sont arrivés à des conclusions analogues en classant les faits cliniques observés en trois groupements : l'hypertonie et l'hypotonie veineuse, phénomènes initiaux, et la décompensation circulatoire, conséquence de l'insuffisance cardiaque.

Malgré l'intérêt de cette conception, il serait, à notre avis, abusif de croire que certains troubles circulatoires ne dépendent pas essentiellement de l'état du myocarde, de son irrigation et de son innervation; au cours de ceux-ci la circulation de retour ne nous paraît jouer qu'un rôle secondaire.

7° La masse sanguine circulante peut être modifiée non seulement dans sa vitesse et dans son volume, mais encore dans sa composition. C'est ainsi que Gosset, Tzanck et Charrier ont montré que, dans les grandes hémorragies, les éléments globulaires sont électivement retenus dans les lacs veineux : il y a surtout spoliation, pouvant être suppléée à la rigueur par une simple injection de sérum. Dans les petites hémorragies, au contraire, il y a perte de sang global, qui ne peut être remplacé que par une transfusion sanguine. Ces recherches ont permis à Lévy-Solal et Sureau de donner des directives thérapeutiques concernant les hémorragies et le choc obstétrical.

En résumé, s'il existe une part d'hypothèse dans les faits que nous venons d'exposer, ils ouvrent néanmoins des aperçus nouveaux sur la circulation veineuse et artérielle, qu'on ne doit pas considérer comme un système clos, mais communiquant largement avec la circulation tissulaire et lymphatique sous le contrôle du système nerveux, tant périphérique que central.

(5) JOUVE et VAGUE, *La circulation de retour*, (Masson, 1940).

THROMBOSES VASCULAIRES MULTIPLES ET ACCIDENTS CARDIO-PULMONAIRES DANS UNE MALADIE DE VAQUEZ

PAR

P. HARVIER, J. ANTONELLI et J. DI MATTEO

On sait qu'au cours de la maladie de Vaquez l'engorgement vasculaire, dont la manifestation la plus apparente est une dilatation considérable des veines sous-cutanées, peut donner lieu à des accidents hémorragiques ou thrombosiques. Ces complications vasculaires, dont la fréquence a été reconnue dès les premières études sur la maladie, en particulier dans le mémoire d'Osler (1903), intéressent habituellement les veines des membres inférieurs. Elles aboutissent très souvent aussi à des infarctus spléniques qui sont de constatation courante à l'examen nécropsique et à des ramollissements cérébraux qui, dans beaucoup d'observations, constituent un accident révélateur de l'affection.

C'est à ce même processus d'engorgement viscéral que semblent devoir être rattachées les manifestations rénales déjà signalées dans l'observation princeps de Vaquez (1892).

Ce sont là les manifestations vasculaires les plus fréquentes de l'érythrémie. Plus rarement ont été signalés des symptômes d'oblitération artérielle des membres inférieurs, dont la récente observation de L. Ramond, Mlle Bareillier et Mme Pognan est un exemple. Patrassi et Jona, à propos d'un cas de sphacèle spontané des membres par artérite oblitérante, soulèvent même la question des rapports de la polycythémie et de la maladie de Léo Buerger, dans le syndrome biologique de laquelle figure, on le sait, une certaine polyglobulie.

C'est la multiplicité des accidents thrombosiques et spécialement leur localisation pulmonaire et cardiaque qui donnent, à l'observation qui suit, un intérêt particulier.

M. D..., âgé de cinquante-huit ans, entre à la Clinique médicale de Cochin le 5 octobre 1942 pour un *œdème douloureux du membre inférieur gauche.*

Cette manifestation n'est pas la première en date.

Déjà, il y a dix-huit mois, l'œdème est apparu au *membre inférieur droit.* D'abord localisé dans la région malléolaire, il s'est étendu à tout le membre, qui était, aux dires du patient, considérablement augmenté de volume, de coloration bleutée, mais peu douloureux. Il se serait accompagné d'une adénopathie inguinale légèrement sensible. Il a persisté deux mois, puis le membre est redevenu progressivement normal, et le sujet a repris son travail.

Un mois après, le *membre inférieur gauche* a été atteint à son tour : très rapidement s'est installé un œdème, d'abord rouge, puis cyanique, s'accompagnant d'une adénopathie inguinale franchement douloureuse. Cet œdème a disparu au bout de six semaines.

A peine avait-il régressé que la *jambe droite* fut à nouveau œdématiée pour une durée de deux mois environ.

Il y a quatre mois, pour la première fois, les *membres supérieurs* furent atteints à leur tour : le malade ressentit de vives douleurs à la face interne des bras, où il remarqua une dilatation veineuse anormale. En deux mois, sans œdème ni rougeur, les vaisseaux reprirent leur aspect normal, et les douleurs disparurent.

Enfin, il y a quinze jours, le *membre inférieur gauche* fut de nouveau envahi par l'œdème qui, cette fois, était nettement douloureux.

Dans les *antécédents*, on note deux interventions pour hernie inguinale bilatérale, une blessure de guerre à la main gauche, une intervention pour varices à la jambe droite vers l'âge de vingt-deux ans. M. D... est marié et père de deux enfants bien portants.

Depuis plusieurs années, il ressent, de temps à autre, des douleurs lombaires ; jamais il n'a présenté d'hématurie, ni d'épistaxis, ni de gingivorragies.

Il y a deux ans, il a dû interrompre son travail pendant trois mois pour une « orchite bilatérale » qui ne s'est accompagnée ni d'écoulement uréthral, ni d'inflammation parotidienne, ni de fièvre.

A l'examen, on est en présence d'un sujet amaigri, apyrétique. Son facies coloré, ses lèvres et sa langue d'une teinte vineuse, la coloration rouge de la paume de ses mains évoquent d'emblée l'idée d'une *érythrémie.*

Quand on découvre le malade, on est frappé par l'existence d'une dilatation importante des veines superficielles thoraciques et abdominales, surtout accentuée dans le territoire sus-ombilical, et particulièrement nette dans la station debout. Cette dilatation veineuse serait apparue progressivement depuis six mois environ.

Le *membre inférieur gauche* est le siège d'un œdème rouge, prenant le godet, remontant jusqu'au tiers inférieur de la cuisse ; la chaleur locale est augmentée ; la palpation provoque une douleur vive à la partie supéro-interne du creux poplité. On ne sent aucun cordon veineux superficiel.

Le *membre inférieur droit* paraît normal.

Au membre supérieur gauche, le malade accuse une douleur qui l'empêche de porter son bras à l'horizontale. L'articulation de l'épaule est libre, mais la palpation des vaisseaux à la face interne du bras est sensible.

Le sujet ne présente, par ailleurs, aucune douleur osseuse. Il n'accuse aucun trouble digestif. Le *foie*, qui déborde le rebord costal, mesure 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire ; il est sensible à la palpation. La *rate*, dont on atteint le pôle inférieur dans les inspirations profondes, n'est que légèrement hypertrophiée. Il n'y a pas d'ascite.

Bien que le malade accuse une toux légère et présente une expectoration muqueuse banale, l'examen des poumons est négatif. Par contre, la radiographie montre des images anormales : les deux champs pulmonaires sont infiltrés d'ombres macro-nodulaires disséminées, confluentes en certains endroits, où elles forment des plages d'opacité non homogène, à limites floues. Le contour cardiaque est estompé ; le bord droit du cœur et le pédicule vasculaire sont noyés dans une bande opaque verticale, véritable coulée médiastinale. Ces images prédominent aux bases, alors que les sommets sont relativement indemnes.

Le malade se plaint encore d'une certaine *dyspnée d'effort*. Cependant, au point de vue *cardio-vasculaire*, les bruits du cœur sont normaux et réguliers. La tension artérielle est à 13-8 au Vaquez. Les humérales sont dures et flexueuses ; les oscillations sont égales aux deux bras. Aux membres inférieurs, les pédieuses battent normalement ; au Pachon, on note une hyperpulsabilité du côté actuellement atteint (indice oscillométrique : 3 à la jambe droite, 5 1/2 à la jambe gauche). L'examen radioscopique du cœur montre une dilatation modérée de l'ombre cardiaque dans son ensemble, avec légère saillie de l'arc moyen.

L'examen neurologique ne révèle aucun trouble des réflexes ; la sensibilité objective n'est pas altérée ; il n'y a pas de signe d'Argyll-Robertson. Le psychisme est normal. On note seulement une *amyotrophie évidente de la main droite* portant sur l'éminence thénar et le premier espace interosseux. On ne peut tenir compte de l'atrophie musculaire de la main gauche, qui a été amputée de l'index et du médius à la suite d'une blessure de guerre. Mais les avant-bras, dont le volume contraste avec celui des bras, semblent également atteints d'une certaine amyotrophie. Nous n'avons pu faire pratiquer d'examen électrique. Il n'existe pas d'atrophies musculaires ailleurs qu'aux membres supérieurs.

Un premier examen des *urines* montre l'absence d'albumine et de sucre. Dans le culot de centrifugation, on note

quelques leucocytes, de rares cellules épithéliales et hématies ; il n'y a pas de cylindres granuleux. *L'urée sanguine* est à 0,28 p. 1 000.

Au *fond d'œil*, il existe une dilatation veineuse très marquée (J. Renard).

Les *examens hématologiques* donnent les résultats suivants :

Hématies : 6 670 000 ; hémoglobine : 100 p. 100 ; valeur globulaire : 0,75 ; leucocytes : 27 000.

Équilibre leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 88 ; éosinophiles, 5 ; basophiles, 1 ; moyens mononucléaires, 2 ; lymphocytes 3 ; myélocyte neutrophile, 1. Microcytose et anisocytose légères.

Le *diamètre moyen des hématies* est de 7 µ 09.

Le *temps de saignement* est de quatre minutes ; le *temps de coagulation*, de huit minutes ; la rétractilité du caillot est normale.

La numération des *plaquettes sanguines* donne, à l'état frais, 145 000 ; à l'état coloré, 182 000.

Les données du *myélogramme* sont les suivantes :

Polynucléaires neutrophiles, 23 ; éosinophiles, 6 ; basophile, 0,5 ; métamyélocytes neutrophiles, 9, éosinophiles, 9,5 ; promyélocyte, 0,5 ; cellules souches, 4,5 ; proérythroblastes, 5 ; érythroblastes basophiles, 9,5 ; acidophiles, 10 ; polychromatophiles, 6,5 ; lymphocytes, 2 ; mégacariocytes, 2,5. Rapport granulocytes / érythrocytes = 1,9.

Au point de vue *physico-chimique* :

Sédimentation globulaire normale (1 h., 1 mm. ; 2 h., 3 mm. ; 3 h., 5 mm.) ;

Réfractométrie : 95,7 ;

Protides, 76,48 ; sérine, 27,83 ; globuline, 48,65 ; rapport sérine / globuline = 0,57 ;

Lipides, 4gr,20 ; cholestérol, 2gr,08 ; glycémie, 0,81.

La mesure de la *masse sanguine* (M. Lavergne), à l'aide du rouge Congo (méthode de Griesbach, technique de Mme Mélik Ogandjanoff) fournit des chiffres très élevés :

Volume du plasma : 4l 480 en totalité ; 78 centimètres cubes par kilo ;

Volume du sang total : 11l 300 en totalité ; 198 centimètres cubes par kilo.

Le volume du sang total est par conséquent plus que doublé, puisqu'on trouve 198 centimètres cubes par kilo, au lieu de 80 centimètres cubes environ. D'autre part, le volume total des globules rouges par rapport à celui du plasma est nettement augmenté, puisqu'il est de 61 p. 100 du sang au lieu de 44 p. 100 environ.

Par suite d'un empêchement d'ordre matériel, nous n'avons pu mesurer la viscosité sanguine, mais l'augmentation de celle-ci nous a paru évidente, le sang coulant très difficilement lors des ponctions veineuses, qui étaient parfois impossibles et nécessitaient des aiguilles de très fort calibre.

Signalons enfin que le Bordet-Wassermann sanguin est négatif et que de nombreux examens de crachats n'ont jamais révélé de bacilles de Koch.

Évolution de la maladie. — Tandis que l'érythrose des téguments et des muqueuses subit des variations presque journalières, indépendantes d'ailleurs du taux des hématies, dont le maximum en dehors de tout traitement atteint 7 320 000, on assiste à la survenue d'autres accidents.

Le 26 octobre, alors que le membre inférieur gauche est toujours œdématié, le malade accuse une douleur à la cuisse droite, dans la région du canal de Hunter. On y note une rougeur des téguments, avec augmentation de la chaleur locale. La saphène est dure, tendue, roulant sous le doigt. En quelques jours ces phénomènes régressent.

Le 15 novembre, brusquement le malade accuse une vive douleur à la face interne du coude gauche. On remarque une dilatation veineuse très apparente s'étendant le long du tiers inférieur du bras, et, à ce niveau, un œdème avec rougeur des téguments et hyperhémie locale. La palpation de cette région est douloureuse ; elle permet de sentir sur une longueur de 9 centimètres un petit cordon veineux induré, comme injecté au suif, siégeant en avant et en dehors de l'artère humérale, dont on perçoit les battements.

Les jours suivants, la rougeur et l'œdème diminuent, mais le cordon veineux s'étend sur 15 centimètres. Le 18 novembre, tout le bras est douloureux, et sa mobilisation très pénible ; on sent un autre cordon induré en avant du précédent, le long du bord interne du biceps. Le 1er décembre, il ne persistera plus qu'un cordon veineux moniliforme.

Ces diverses manifestations, observées tant aux membres inférieurs qu'au membre supérieur gauche, durant les premières semaines d'hospitalisation, ne faisaient que confirmer et préciser les divers épisodes pathologiques que le malade nous disait avoir présentés depuis près de deux ans.

Cependant, d'autres accidents ne tardent pas à survenir. L'un apparaît absolument nouveau dans l'histoire de la maladie ; l'autre viendra éclairer la nature de certaines manifestations vagues retrouvées dans les antécédents.

Bien que l'examen radiologique du thorax ait révélé des altérations pulmonaires importantes, aucun symptôme n'avait pu cliniquement les faire prévoir, et le malade était affirmatif sur le fait qu'il n'avait jamais eu d'expectoration hémoptoïque. Or, *le 21 novembre*, il émet quelques crachats épais, visqueux, striés de sang. L'examen pulmonaire ne révèle que quelques râles discrets à la base droite, et une nouvelle radiographie montre une image sensiblement identique à la précédente. Les jours suivants, l'expectoration peu abondante présente le même caractère hémoptoïque. De nouveaux examens bacilloscopiques resteront négatifs.

Nous avons dit, d'autre part, que, depuis plusieurs années, M. D... éprouvait de temps à autre des douleurs lombaires, mais à aucun moment il n'avait présenté d'hématurie. Un premier examen des urines avait été normal. Mais le *20 novembre* apparaît une *hématurie* franche. Les urines renferment une quantité importante d'albumine, de très nombreux leucocytes et hématies, et des cylindres hyalins et granuleux. Cette hématurie gardera les mêmes caractères jusqu'au 15 décembre. Par la suite, les urines reprendront un aspect normal, tant macroscopique que microscopique et chimique.

En même temps que surviennent ces accidents pulmonaires et rénaux, les signes d'*atteinte cardiaque* se précisent : le malade se plaint de dyspnée de décubitus, de douleurs précordiales ; le pouls s'accélère (88), la tension artérielle faiblit légèrement (11-7). Au cœur, aucun symptôme nouveau. Un électrocardiogramme pris le 26 novembre 1942 montre une prépondérance gauche, un crochetage de la branche descendante de R en D_1, une inversion franche de l'onde T_1, la disparition de T_2, l'onde T_3 positive. En dérivation précordiale, le tracé est également très anormal, avec décalage de ST au-dessus de la ligne iso-électrique et onde T positive.

Devant la survenue de manifestations aussi multiples et l'altération de l'état général, nous décidons de traiter cette polyglobulie par *ankylostomose provoquée*.

Le 30 novembre. — L. Brumpt pratique l'infestation en déposant 550 larves strongyloïdes d'*Ankylostoma duodenale* sur la peau de la cuisse gauche. La zone de pénétration des larves présente, au bout de quelques jours, une éruption érythémateuse et prurigineuse. La présence de sang est constatée dans les selles à partir du vingt-neuvième jour, et les œufs d'ankylostome apparaissent le trente-neuvième jour.

Au point de vue hématologique, le taux des hématies ne commence à baisser qu'environ trois semaines après l'infestation. De 7 320 000, le jour de celle-ci, il tombe progressivement, en quatre mois, à 3 965 000. Une seule fois (le 29 janvier 1943) on a noté une recrudescence de la polyglobulie à 6 935 000, coïncidant d'ailleurs avec une poussée d'érythrose passagère. La valeur globulaire est égale à 1. L'*éosinophilie* s'élève progressivement à partir du trentième jour de l'infestation et atteint le taux de 43 p. 100 vers le quatrième mois, pour diminuer ensuite lentement. Le 4 mai, on compte encore 25 p. 100 d'éosinophiles. La leucocytose atteint 39 000 (le 29 janvier 1943).

Nous avons cherché à apprécier, par l'examen radiographique, le retentissement sur le poumon du passage aérien des larves d'ankylostome.

Trois jours après l'infestation, le malade avait présenté à nouveau une *expectoration hémoptoïque*, d'aspect gelée de

groseille, qui persista quelques jours. Les clichés successifs montrèrent, à partir du 5 décembre, une augmentation des opacités pulmonaires : en plus des images précédemment notées, il existait dans les régions para- et sous-hilaires droites et paracardiaque gauche une plage étendue d'opacité non homogène, à contours mal limités, qui persista trois semaines et régressa lentement. Le 2 février, on notait le retour à l'état antérieur.

L'ankylostomose, après une phase de fatigue, amena une amélioration certaine de l'état général. Mais, fin février, pour la première fois, apparaissaient des signes de défaillance cardiaque, aboutissant rapidement à un tableau d'anasarque. *Le 15 mars 1943*, on perçoit une tachyarythmie et un souffle systolique de distension cardiaque. La tension artérielle est à 10-8 ; le foie atteint l'ombilic. Sur le tracé électrocardiographique, on constate des séries irrégulières d'extra-systoles ventriculaires gauches. Après évacuation de l'hydrothorax et sous l'influence d'un traitement tonicardiaque et diurétique, les œdèmes fondent, l'ascite disparaît, le cœur se régularise, le souffle systolique n'est plus perçu. Le pouls bat à 66, la tension artérielle à 11-7. L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal régulier ; la fin de l'onde rapide est crochetée en D_1, l'onde T est invisible en D_1, franchement négative et pointue en D_2 et D_3.

Devant la chute progressive du taux des hématies, on décide, le 11 avril, de soumettre le malade à une cure anthelminthique (essence de chenopodium). Le 4 mai, on compte 5 200 000 globules rouges, 35 200 leucocytes, dont 25 p. 100 d'éosinophiles.

Cependant, l'état du malade reste précaire. Les signes de défaillance cardiaque réapparaissent et, le 22 mai, au matin, on trouve le malade somnolent et très dyspnéique. Le pouls est très rapide, le rythme cardiaque absolument anarchique. La mort survient dans l'après-midi.

AUTOPSIE. — *A l'ouverture du thorax :* épanchement pleural bilatéral peu abondant. Adhérences pleurales étendues à droite, localisées à la base, à gauche.

Aspect extérieur des *poumons* sensiblement normal.

A la coupe, ils ne sont pas très congestifs. Il n'y a aucune lésion tuberculeuse visible ; aucun infarctus, aucune adénopathie. Au poumon droit, près du hile, il existe, à côté des bronches facilement reconnaissables, des *vaisseaux oblitérés et semblant reperméabilisés*. Ces altérations ne se retrouvent pas au poumon gauche.

Cœur très volumineux. La dilatation porte surtout sur les *cavités droites*, qui ne présentent rien de particulier à l'ouverture. Par contre, le *ventricule gauche* apparaît diminué d'épaisseur dans sa moitié inférieure et sillonné de traînées blanchâtres. Après ouverture, on remarque, sur la face interne de la partie gauche du ventricule, une plaque de la dimension d'une pièce de deux francs et une autre plus petite, au niveau desquelles l'endocarde apparaît chagrin, rugueux (aspect de langue de chat), hémorragique. La face externe du ventricule apparaît déprimée en regard de ces plaques. Il s'agit manifestement de lésions d'infarctus déjà anciennes.

L'aorte est le siège d'un athérome très discret.

L'artère pulmonaire (tronc et branches extra-pulmonaires) est normale.

Foie pesant 2kg,050, d'aspect *muscade*, un peu dur. La capsule de Glisson est épaissie.

Rate pesant 370 grammes, de surface lisse, de consistance ferme.

Reins congestifs, difficiles à décapsuler. Poids 350 grammes.

Il n'y a pas d'infarctus viscéral (en dehors de celui du myocarde).

Surrénales cadavérisées.

Estomac et *duodénum* : piqueté hémorragique. Sur la seconde portion du duodénum, présence d'une rhagade, au niveau de laquelle les vaisseaux apparaissent très nettement.

L'intestin grêle et le *gros intestin*, particulièrement le *cæcum*, présentent une muqueuse œdématiée, boursouflée, de teinte hortensia.

Ganglions mésentériques hypertrophiés et d'aspect inflammatoire.

Cerveau et *moelle* d'aspect normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE (M. F. Thiébaut). — *Paquet vasculo-nerveux du bras :* la veine est le siège d'une thrombose ancienne organisée et largement reperméabilisée. Persistance de pigments sanguins, dont une partie seulement donne la réaction du fer.

Poumons : une branche de l'artère pulmonaire est le siège d'une thrombose ancienne organisée et reperméabilisée.

Cœur : une artère coronaire est le siège d'une thrombose ancienne et reperméabilisée. Petits foyers anciens d'hémorragies sous-endocardiques.

Rate : les sinus pulpaires sont dilatés, rétrécissant d'autant les cordons de Billroth. La pulpe rouge renferme de nombreux éosinophiles.

Foie : congestion passive des capillaires sinusoïdes.

Reins : pas de lésions vasculaires, ni d'infarctus. Il existe seulement quelques rares foyers inflammatoires avec nombreux éosinophiles. Quelques rares glomérules sont intéressés par ce processus.

Moelle cervicale : pas de lésions vasculaires ; on note seulement une légère atrophie des cornes antérieures.

Il s'agit, en somme, d'une maladie de Vaquez, dont le diagnostic ne peut être mis en doute. L'érythrose cutanéomuqueuse, la dilatation des veines sous-cutanées et du fond d'œil, la polyglobulie, dont le chiffre a dépassé 7 millions, permettent de l'affirmer, malgré l'absence d'une splénomégalie importante.

Cette observation se singularise, nous semble-t-il, d'une part, par la *multiplicité des thromboses vasculaires*, et, d'autre part, par la prédominance des *accidents pulmonaires et cardiaques*. Sans doute, les thromboses des veines superficielles sont bien classiques. Elles ont, dans ce cas particulier, intéressé les quatre membres. Nous avons pu compter huit poussées phlébitiques successives et résolutives. Nous en avons vu trois évoluer sous nos yeux et nous avons été frappés par leur caractère *inflammatoire*, avec douleur, rougeur, œdème, augmentation de la chaleur locale, sans aucune réaction thermique générale. Les thromboses *artérielles*, par contre, sont beaucoup moins fréquentes. Elles intéressaient exclusivement, dans notre observation, les branches de l'artère pulmonaire et de l'artère coronaire gauche, à l'exclusion de tout autre infarctus viscéral. Nous pensions trouver des lésions vasculaires du même ordre au niveau de la moelle cervicale pour expliquer l'amyotrophie des membres supérieurs (déjà signalée dans les observations de Narville et Brutsch, de Radovici, Papazian et Coursa, dont on peut rapprocher le cas de sclérose latérale amyotrophique chez un polyglobulique rapporté par Baudouin et Rossier), mais nos recherches sur ce point sont restées vaines.

Du point de vue clinique, ce sont les *manifestations pulmonaires et cardiaques* qui retiendront spécialement notre attention. Les érythrémiques accusent fréquemment une dyspnée d'effort et présentent aussi des crises paroxystiques avec expectoration mousseuse. Les accidents hémoptoïques sont plus rares, bien que déjà notés dans les observations de Laubry et Doumer, de Duvoir, Pollet et L.-C. Brumpt.

Les *modifications radiologiques pulmonaires*, étudiées à l'étranger par Paltrinieri et par Kirsch (dont nous n'avons pu, malgré nos recherches, consulter les articles originaux), ont été signalées récemment en France par J. Tapie et ses collaborateurs.

Or la possibilité de telles manifestations cliniques et radiologiques pose d'intéressants problèmes de diagnostic :

On pouvait se demander si notre malade n'était pas

tout simplement atteint de polyglobulie secondaire à une affection cardio-pulmonaire chronique, mais le contexte clinique et l'absence d'augmentation du diamètre moyen des hématies permettaient de rejeter cette hypothèse.

Pour interpréter l'origine des hémoptysies et les images radiologiques, on pouvait, à coup sûr, éliminer le rôle de l'*ankylostomose provoquée*, ces manifestations ayant été constatées avant l'infestation et ne faisant pas partie du tableau habituel du « catarrhe des gourmes ». Cependant, il est permis de penser que l'ankylostomose n'est peut-être pas étrangère à la reprise des accidents hémoptoïques et à l'accroissement des images radiologiques qui ont été observées à partir des troisième et cinquième jours de l'infestation, période qui correspond au passage des larves dans les voies respiratoires.

L'hypothèse d'une *tuberculose associée*, longtemps discutée, fut également rejetée, bien que l'aspect radiologique évoquât, dans notre cas, comme dans ceux de J. Tapie, l'idée d'une tuberculose miliaire, mais l'apyrexie absolue et l'absence de bacilles de Koch à de nombreux examens répétés nous éloignaient de ce diagnostic.

Par contre, images pseudo-granuliques et hémoptysies constituent, on le sait, les manifestations habituelles du « poumon cardiaque ». La prédominance des images aux bases pulmonaires, l'intégrité des zones apicales plaidaient en faveur de cette interprétation. Il faut noter cependant qu'à l'entrée du malade dans le service les signes de défaillance cardiaque n'existaient pas, alors que les images pulmonaires étaient déjà très nettes. Or ce n'est pas ce qui se passe habituellement ; avant que n'apparaissent les modifications radiologiques du parenchyme pulmonaire, l'insuffisance cardiaque s'est déjà traduite, ordinairement, par une symptomatologie très nette.

Aussi avons-nous tendance à mettre la stase pulmonaire sur le compte de la pléthore sanguine et des thromboses artérielles pulmonaires, vérifiées histologiquement. Ainsi les accidents pulmonaires présentés par notre malade nous paraissent directement en rapport avec l'érythrémie. Ils sont, en partie, responsables de la défaillance cardiaque, comme le prouve l'importante dilatation des cavités droites constatée à l'autopsie.

D'autre part, les manifestations cardiaques dont nous avons suivi l'évolution ne peuvent être considérées exclusivement comme d'origine mécanique. Nous avons pu constater, en effet, une série de symptômes traduisant l'*atteinte directe du myocarde* : douleurs précordiales, crises d'extra-systolie ventriculaire, altérations électrocardiographiques importantes, sans doute en rapport avec des troubles de l'irrigation et l'anoxhémie consécuti.

L'examen anatomique a confirmé l'atteinte vasculaire en montrant la thrombose d'une coronaire et l'existence de petits foyers d'hémorragies sous-endocardiques. De tels accidents de thrombose coronarienne ne sont pas fréquents. Toutefois Christian, Oppenheimer, Norman et Allen, Miller en ont observé quelques cas et, dans un ouvrage récent sur les maladies des coronaires, Laubry et Soulié (p. 253) rapportent un cas de polyglobulie accompagné de crises angineuses prolongées et répétées avec aspect électrique d'une thrombose du type T_2.

Ainsi apparaît l'importance des manifestations vasculaires dans la maladie de Vaquez. Sur un état de pléthore sanguine permanent, surviennent, sous des influences encore imprécises, des accidents d'engorgement et de thrombose vasculaire qui, se localisant en un point quelconque de l'organisme, donnent naissance aux manifestations viscérales les plus variées. Ce sont les accidents pulmonaires et cardiaques qui donnent au cas rapporté ci-dessus un intérêt particulier.

Bibliographie.

ARNOUL (C.), Les images radiologiques pseudo-granuliques dans l'érythrémie (*Thèse de doctorat*, Toulouse, 1943, Imprimerie toulousaine).

BAUDOUIN et ROSSIER, Sclérose latérale amyotrophique accompagnée d'un syndrome érythrémique et d'une hépatomégalie (*Revue de neurologie*, décembre 1937, p. 860).

HIRSCH, Pulmonary changes in polycythemia vera (*Radiology*, t. XXVI, avril 1936, p. 469-473).

LAUBRY et DOUMER, Les troubles de la coagulation dans l'érythrémie (*Annales de médecine*, t. X, n° 5, novembre 1921, p. 341-361).

LAUBRY et SOULIÉ, *Les maladies des coronaires*, 1943 (Masson, éditeur).

LHERMITTE, Les manifestations nerveuses de la polyglobulie (*Gazette des hôpitaux*, n° 36, 3 mai 1930, p. 661-667).

MILLER (H.-R.), The occurrence of coronary artery thrombosis in polycythemia vera (*Amer. J. Med. Assoc.*, t. CXCVIII, septembre 1939, p. 323-329).

NAVILLE et BRUTSCH, Les complications cérébrales et médullaires de la maladie de Vaquez (*Arch. suisses de neurologie*, 1918, vol. IV, n° 1).

NORMAN et ALLEN, Complications vasculaires de la polyglobulie (*Americ. Heart Journ.*, t. XIII, mars 1937, p. 257-274).

PELTRINIERI, Rilievi sulla semiotica radiologica del morbe di Vaquez (*Bull. Soc. med. Bologna*, t. CV, juillet 1933, p. 326-337).

POLL, Thrombosis of pulmonary vessels in polycythemia vera (*J. Mount-Sinaï Hosp.*, mars-avril 1935, p. 254-255).

RUDOVICI, PAPAZIAN et COURSA, Syndr. amyotrophique dans la maladie de Vaquez (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Bucarest*, janvier 1939, n° 1, p. 54).

RAMOND (L.), Mlle BAREILLIER et Mme POGNAN, Coup de fouet et claudication intermittente au cours d'une maladie de Vaquez (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 13 septembre 1940, p. 557-561).

TAPIE (J.), MOREL (L.), GOURDON (J.) et TABARLY, Image pulmonaire pseudo-granulique chez deux malades atteints de maladie de Vaquez (*Soc. anat.-clinique de Toulouse*, 8 décembre 1943, in *Toulouse médical*, n° 10, 10 octobre 1942, p. 819).

LES TROUBLES DU RYTHME DANS L'INTOXICATION DIGITALIQUE

PAR

Charles AUBERTIN

Professeur à la Faculté de Paris.

Depuis longtemps, les anciens cliniciens avaient remarqué que, après administration de la digitale, certains troubles du rythme pouvaient apparaître, pour disparaître assez rapidement après suppression du médicament : en particulier les extra-systoles, et particulièrement le pouls bigéminé, avaient été attribuées à l'action de la digitale et considérées comme un signe d'intoxication ou tout au moins de saturation, leur présence cons-

tituant une indication d'arrêter la médication digitalique, car l'apparition de ce trouble, en soi bénin, peut être d'un pronostic défavorable et ne faisant prévoir qu'un mauvais résultat thérapeutique.

Il est donc indiscutable que la cure digitalique peut, dans certains cas, produire de l'arythmie extra-systolique. Ultérieurement, l'étude des intoxications digitaliques massives par tentative de suicide chez des sujets à cœur sain a montré que bien d'autres troubles du rythme, et beaucoup plus graves, pouvaient eux aussi être provoqués par l'absorption de doses toxiques de digitale.

Nous étudierons successivement ces divers troubles du rythme, en commençant par le plus anciennement connu, et le plus banal, l'arythmie extra-systolique (1).

Extra-systoles.

Prenons d'abord l'exemple classique, d'observation quotidienne. Un sujet en insuffisance cardiaque, à pouls régulier, présente, à la fin d'une cure de digitaline de 50 à 60 gouttes en cinq jours, quelques extra-systoles sporadiques ; le lendemain on constate des lambeaux de bigéminisme ; puis le bigéminisme s'installe, durant plusieurs heures de suite ; au bout de deux ou trois jours les extra-systoles isolées reparaissent, puis tout rentre dans l'ordre, et l'on constate plus ou moins nettement l'effet bienfaisant de la cure digitalique, diurèse, amélioration fonctionnelle, ralentissement du rythme cardiaque, qui a repris sa régularité ; il n'y a pas eu de vomissements, pas de signes caractérisés d'intoxication digitalique.

Un autre malade, mitral décompensé, en arythmie complète celui-là, reçoit une dose plus forte de digitaline (100 gouttes en cinq jours) : au cinquième jour, on constate des vomissements, puis apparaissent des extra-systoles ventriculaires rythmées avec bigéminisme ; ces extra-systoles durent trois jours, puis tout rentre dans l'ordre (Duvoir).

Un de nos malades (2), atteint d'une aortite en insuffisance cardiaque sévère avec anasarque, cœur très dilaté, pouls régulier sans extra-systoles, est mis au traitement par le digilanide C, dont il reçoit 4 injections intraveineuses ; après la 2e injection apparaissent quelques extra-systoles ; celles-ci persistent après la 4e injection, et des vomissements apparaissent ; la 5e injection n'est pas faite ; le bigéminisme apparaît le lendemain de la 4e injection ; il devait durer treize jours d'une façon permanente ; le quatorzième jour, le bigéminisme disparaît, mais on trouve encore quelques extra-systoles aux environs de 4 par minute, le pouls étant à 68. Le lendemain elles ont disparu. Cette légère intoxication digitalique, caractérisée par des vomissements et un bigéminisme de longue durée, coïncida avec un effet diurétique insuffisant et une amélioration fonctionnelle presque nulle ; or, une vingtaine de jours après, l'insuffisance cardiaque reparaissant, avec quelques extra-systoles, une cure d'ouabaïne produisit une diurèse beaucoup plus marquée et, à l'inverse de la cure digitalique, fit disparaître les extra-systoles.

Dans les tentatives de suicide par absorption massive de digitaline chez les sujets à cœur normal, il est beaucoup plus rare d'observer des extra-systoles, qui demandent en général pour se produire des altérations antérieures du myocarde. Le fait n'est pourtant pas aussi rare qu'on ne le dit généralement, puisque, sur 17 cas que nous avons étudiés à ce point de vue, dans 6 cas des extra-systoles furent constatées. Il est vrai qu'elles étaient généralement associées à d'autres troubles du rythme ; dans un seul cas (observation de Hagi-Paraschiv) elles étaient le symptôme prédominant : une femme de vingt-six ans, après absorption de 9 centimètres cubes de digitaline et de 1 centimètre cube de Digalène, présenta d'abord de l'épigastralgie et des vomissements et, en plus d'une bradycardie sinusale à 58-48, une arythmie extra-systolique qui dura trois jours, puis disparut pour faire place à un rythme normal.

En somme, cette arythmie post-digitalique est d'une très grande fréquence surtout dans les intoxications thérapeutiques, au cours des divers types d'insuffisance cardiaque, et elles semblent d'autant plus fréquentes que le myocarde est plus altéré : dans de tels cas, des doses moyennes et même relativement faibles suffisent à provoquer son apparition ; elles sont particulièrement fréquentes si le cœur était, avant l'administration du médicament, en état d'arythmie complète.

Leur diagnostic clinique, très facile si le rythme était auparavant régulier, est cependant, en cas d'arythmie complète, généralement possible par la seule auscultation, grâce au repos compensateur ; mais, lorsqu'elles affectent le rythme bigéminé de façon durable, elles peuvent masquer l'arythmie complète ; en pareil cas l'électrocardiogramme est généralement nécessaire ; il en est de même en cas de rythme trigéminé, beaucoup plus rarement observé.

Les tracés montrent qu'il s'agit d'extra-systoles ventriculaires, gauches en général ; elles peuvent être de type variable, mais en cas de bigéminisme elles sont généralement toutes du même type ; on trouve en même temps sur les films quelques autres modifications dues à l'intoxication digitalique, en particulier de l'aplatissement ou de l'inversion de l'onde T.

En général, le bigéminisme ne dure que quelques jours, et tout rentre dans l'ordre, l'action bienfaisante de la cure se faisant généralement sentir malgré cet incident du traitement. Il arrive souvent toutefois que les effets de la cure soient incomplets ou insuffisants, se réduisant, par exemple, au ralentissement du cœur sans diurèse franche ou avec diurèse avortée. Cette particularité ne tient pas à l'apparition des extra-systoles elles-mêmes ; elle tient au fait que, le cœur étant plus ou moins profondément altéré, la dose de digitale donnée a été soit insuffisante, soit suffisante mais mal tolérée. Enfin, dans un certain nombre de cas, on peut dire que non seulement l'effet de la digitale a été nul, mais que l'état du malade semble s'être aggravé peu après la cure mal tolérée, et Gallavardin a eu le mérite d'attirer l'attention sur des cas de mort subite survenue au cours de l'intoxication digitalique, c'est-à-dire quelques jours après la cessation de la cure chez des malades présentant de l'extra-systolie post-digitalique ; ce fait se voit surtout chez des sujets en insuffisance cardiaque ancienne et en état d'arythmie complète ; bien que l'éventualité de la mort subite soit toujours à craindre chez de tels malades, l'apparition de cet accident au moment même où l'extra-systolie est venue s'ajouter à la fibrillation donne quelque vraisemblance à la thèse de Gallavardin.

En résumé, l'apparition de l'extra-systolie après une cure digitalique, incident bénin dans la plupart des cas, peut chez quelques malades entraîner un pronostic réservé, surtout si la dose employée a été peu élevée, car

(1) Malgré son intérêt depuis longtemps reconnu, nous ne parlerons pas de l'inversion de l'onde T, phénomène d'ordre plus pharmacodynamique que clinique.

(2) Voy. les observations et la bibliographie dans la thèse de notre élève MIQUEL (*Troubles du rythme dans l'intoxication digitalique*, Paris 1942).

elle indique un myocarde irritable parce que lésé ; et quelquefois elle est d'un pronostic mauvais, surtout si l'extra-systolie apparaît sur un fond d'arythmie complète ; on sait d'ailleurs qu'en général l'association de ces deux troubles du rythme comporte un pronostic plus réservé.

La conclusion pratique est que l'apparition des extra-systoles chez un sujet qui n'en présentait pas avant la cure indique que l'on est à la limite de la dose tolérable, et qu'il faut alors se demander s'il n'y a pas lieu d'arrêter l'administration du médicament. Théoriquement, on devrait toujours l'arrêter, surtout si l'on considère l'accumulation bien connue de la digitale, et parce qu'on ignore si l'apparition de quelques extra-systoles n'est pas le début d'un trouble qui peut s'aggraver et aboutir à un bigéminisme durable. Mais en pratique on peut parfois continuer un jour ou deux pour atteindre la dose qu'on avait considérée comme nécessaire ; c'est une question d'espèce qui dépend de l'importance des troubles d'insuffisance cardiaque, et parfois la nécessité d'obtenir un résultat, même au prix de quelques incidents d'ordre toxique, prime toute autre considération.

La pathogénie des extra-systoles s'explique facilement par ce que nous savons de l'action bathmotrope positive de la digitale. Cette action, peu sensible sur le cœur normal, — au point que certains pharmacologistes la considèrent comme négative, — est d'autant plus marquée que le myocarde est plus excitable, et, en cas d'insuffisance cardiaque, il est souvent d'autant plus excitable qu'il est plus altéré.

Bradycardies.

Il n'y a pas une bradycardie, mais plusieurs bradycardies digitaliques, et qui ressortissent à des mécanismes différents. La digitale, en effet, agit à la fois sur le système nerveux vago-sympathique qui commande le rythme cardiaque, et sur le tissu primitif intracardiaque qui le transmet.

I. Bradycardie sinusale. — Elle est due à l'action du médicament sur le système nerveux extra-cardiaque. Cette action s'observe tous les jours en clinique, lorsque l'on traite par la digitale une insuffisance cardiaque légère à pouls régulier. Elle s'observe aussi, on pourrait dire toujours, dans les grandes intoxications par tentative de suicide.

En pareil cas, la bradycardie sinusale peut être pure comme chez une de nos malades, indemne d'affection cardiaque, qui fut amenée dans notre service vingt-quatre heures après avoir absorbé le contenu d'un flacon de digitaline. Le pouls, qui était à 80 à l'entrée, tomba à 60, 54 pour remonter à 64,76 dans la première journée, toujours régulier. Le lendemain, l'électrocardiogramme montre une bradycardie sinusale variable donnant les intervalles suivants entre les contractions ventriculaires (exprimés d'après le rythmomètre de Géraudel) : 48 ; 53 ; 76 ; 82 ; 58 ; 48 ; 50 ; 44 ; 42 ; 44 ; 45 ; 37 ; 41 ; 39 ; 38. Comme on le voit, la régularité du cœur n'est pas absolue ; l'espace PR est normal (0,12) ; les différents accidents sont normaux à part l'onde P, diphasique en D_2, négative en D_3. Les jours suivants, la bradycardie présente les mêmes caractères, oscillant entre 36 et 45, mais atteignant à certains moments le chiffre de 76, P devient bifide. PR atteint 0,14, T est diphasique. Après dix jours de bradycardie, le rythme revient assez rapidement à la normale (62) et les tracés montrent la disparition de la bifidité de P, la diminution du diphasisme de T, l'espace PR restant à 0,14. Vers ce moment l'oligurie, qui avait entraîné une azotémie de 1gr,40, sans albuminurie, cède brusquement, et dès le lendemain l'azotémie tombe à 0,25.

Ces cas de bradycardie sinusale pure, assez marquée et assez durable pour entraîner de l'azotémie par oligurie, sont rares, et le plus souvent la bradycardie sinusale est associée à d'autres troubles plus importants, dont elle représente souvent le stade initial ou terminal. Dans une observation de Gallavardin et Bocca, la bradycardie sinusale (44-48) a succédé à une période pendant laquelle des intermittences ventriculaires étaient causées par des troubles de la conduction, et il existait de plus des extra-systoles auriculaires et ventriculaires ; chez le malade de Froment, Gonin et Viallier, une bradycardie sinusale à 25-30 fut le premier trouble observé, puis survinrent des intermittences auriculo-ventriculaires, un rythme couplé par bigéminisme sinusal, et des pauses auriculaires de longue durée.

En somme, la bradycardie sinusale représente le plus léger et le plus bénin des troubles du rythme dans l'intoxication digitalique : le cœur est ralenti à 50, 40, 30, quelquefois 25, mais plus généralement aux environs de 40. Il semble régulier à l'auscultation, mais il ne l'est pas à l'électrocardiogramme, et les intervalles entre les contractions ventriculaires varient, dans une même bande, en d'assez larges proportions. De plus, cette bradycardie, comme toutes les bradycardies sinusales, est variable au cours de la journée, et s'accélère sous l'influence de l'effort, de l'atropine, du nitrite d'amyle. Les tracés électriques montrent que tous les accidents sont normaux, les petites modifications épisodiques de P et de T n'ayant pas d'importance pronostique, que l'espace PR est normal, et qu'il n'y a ni extra-systoles, ni troubles de la conduction. Cette bradycardie peut rester pure, ce qui est rare ; plus souvent elle est le prélude de troubles du rythme plus importants. Son pronostic est bon, même quand elle dure plusieurs jours, et la guérison complète, sans séquelles, est la règle.

II. Bradycardie nodale. — Le rythme nodal est caractérisé par la contraction simultanée, ou presque simultanée, de l'oreillette et du ventricule. Il en résulte que l'onde P n'est pas visible (dans les cas typiques) ; quant aux complexes ventriculaires, ils semblent sensiblement normaux ; il n'y a ni fibrillation ni flutter. Ce rythme peut être rapide (c'est la tachycardie paroxystique type Bouveret) ; il peut être lent, c'est la bradycardie nodale, qui se voit parfois dans l'intoxication digitalique.

Elle est d'ailleurs fort rare, généralement passagère, et associée à d'autres troubles plus marqués, plus frappants et plus durables ; elle ne peut être diagnostiquée que par l'électrocardiogramme.

Ainsi, chez un homme de vingt-trois ans ayant absorbé un flacon de digitaline et amené à l'hôpital en état de choc avec vomissements et syncopes, Froment trouva, de la vingt-troisième à la quarante-huitième heure, des extra-systoles et des intermittences ventriculaires avec bloc transitoire et instable ; puis, du troisième au sixième jour, apparut une bradycardie variant entre 47 et 60, du type nodal plus ou moins atypique, avant le retour à l'état normal, qui survint le huitième jour. Chez un malade de Duvoir, une courte période de rythme nodal à 54 s'intercala entre une période de pouls régulier à 100 et un allongement de l'espace PR qui dura une vingtaine de jours. Chez une malade de Tomaszewski, une courte période de rythme nodal précéda une période de bloc partiel qui dura plus de douze jours.

Dans tous ces cas, c'est l'électrocardiogramme qui per-

mit de faire le diagnostic en montrant l'absence de l'onde P (précédée parfois par un simple aplatissement de cette onde), ou un P négatif suivant le soulèvement R. Cette bradycardie, qui n'est pas absolument régulière, est de pronostic plus sévère que la bradycardie sinusale, car elle se voit dans des cas à intoxication plus grave. Cependant, dans les trois cas que nous avons cités, qui sont trois cas de tentative de suicide chez des sujets sains, la guérison est survenue malgré la présence d'autres troubles du rythme.

III. Bradycardie par dissociation. — C'est le phénomène le plus remarquable de l'intoxication digitalique, phénomène qui s'explique fort bien par l'action pharmacodynamique de ce médicament qui a, on le sait, une action dromotrope négative très marquée. On le voit très bien dans la grande intoxication massive, qui peut produire un pouls lent par dissociation auriculo-ventriculaire plus ou moins durable.

Les troubles de conduction, dans l'intoxication digitalique, peuvent être plus ou moins caractérisés.

Un premier degré est purement électrocardiographique et constitué par *l'allongement de l'espace PR*, qui normalement ne doit guère dépasser 0,16 ou 0,18, et qui, dans l'intoxication digitalique, peut souvent dépasser 0,20 et atteindre parfois 0,30. Ce phénomène se voit d'ailleurs à l'état d'ébauche en thérapeutique courante puisque, traitant par le digilanide C des malades en état d'insuffisance ventriculaire gauche, nous avons constaté 9 fois sur 27 un allongement net de PR.

Dans les tentatives de suicide, nous avons déjà vu, par quelques exemples déjà cités, que parfois un allongement de PR avait été noté, coexistant dans divers troubles du rythme, mais sans aboutir à la dissociation. Dans la plupart des cas, l'allongement de PR précède et suit la dissociation auriculo-ventriculaire. C'est ainsi que, chez un malade de Clerc, l'examen montrait, le premier jour, une bradycardie à 40 avec rythme auriculaire régulier à 120 ; deux jours après, le rythme était remonté à 60 ; les jours suivants, la dissociation avait disparu, le rythme était régulier à 120, mais l'espace PR était à 0,24. Cet état dura assez longtemps puisque, deux mois après, le rythme étant à 100, l'intervalle PR était encore à 0,20 ; ce n'est que quinze jours plus tard que cet intervalle redescendit à 0,18. Chez d'autres malades, l'allongement de PR reste un phénomène isolé qui coïncide seulement avec une bradycardie sinusale.

Il est à remarquer que ce trouble, purement électrocardiographique, précurseur de la dissociation, ne s'accompagne pas nécessairement de bradycardie.

Un degré de plus, et la *dissociation incomplète* apparaît. En pareil cas, le cœur est notablement ralenti, avec un rythme variant de 53 à 35 et généralement irrégulier ; l'auscultation permet de percevoir des intermittences vraies que l'on peut cliniquement distinguer des pauses post-extra-systoliques. Les tracés montrent l'existence d'un bloc partiel, soit 2/1, soit 3/1. Ce bloc peut être influencé par l'atropine.

Si ce bloc incomplet ne passe pas au stade de bloc complet, — ce qui est la règle, — la guérison survient presque toujours. Cependant, dans un cas de Hagi-Paraschiv concernant une femme de soixante-trois ans atteinte de myocardite chronique qui avait absorbé 7 milligrammes de digitaline et dont l'état était alarmant, il existait une bradycardie très irrégulière dans laquelle on pouvait reconnaître des extra-systoles et des intermittences vraies ; le cœur, irrégulier, battait tantôt à 96, tantôt à 36 ; l'électrocardiogramme montrait un bloc incomplet 3/1 avec PR très allongé à 0,36. Après atropine, PR demeurait allongé ; puis le bloc descendit à 2/1 (120-60). Bien que le cœur se soit parfois débloqué, la mort n'en survint pas moins, avec un rythme à 32, de la cyanose et des convulsions.

La *dissociation complète* n'a été observée que dans quelques cas, et encore de façon transitoire, et généralement associée au bloc incomplet. Le cœur est très lent, aux environs de 30, parfois de 25, et régulier. Le rythme auriculaire, variable, peut monter jusqu'à 120 et est également régulier. Le sulfate d'atropine intraveineux peut faire subir au rythme ventriculaire des variations importantes sans influencer la fréquence des oreillettes (Lenègre). Ce bloc total, qui peut s'accompagner de modifications toxiques des complexes, en particulier d'inversion de T, ne dure pas et fait rapidement place à un bloc partiel, cependant que le ventricule s'accélère. Puis on constate un allongement de PR, les modifications de T disparaissent, et le rythme sinusal reparaît ; tout rentre dans l'ordre après deux ou trois semaines.

Il semble que le plus souvent, en pareil cas, le bloc auriculo-ventriculaire soit d'emblée maximum et complet, puisqu'il entre en régression, devient partiel, puis ne laisse comme vestige qu'un léger allongement de PR.

Tachycardie.

Dans quelques cas d'intoxication particulièrement sévère, des périodes de tachycardie peuvent, passagèrement, venir se joindre aux autres troubles du rythme. Il s'agit alors uniquement de cette forme de tachycardie qu'on a appelée « ventriculaire » et qui est caractérisée par une succession régulière et rapide de complexes ventriculaires atypiques présentant tous le même profil.

Dans tous les cas, la tachycardie n'est pas un phénomène isolé, mais associé à d'autres troubles du rythme ; et dans tous ces cas le pronostic en est extrêmement grave.

Ou bien il s'agit d'épisodes passagers de tachycardie ventriculaire, comme chez ce cardiaque de Froment et Gonin qui se trouvait en état de mal syncopal avec alternance de pauses ventriculaires et de crises tachycardiques de deux ou trois minutes de durée ; une crise de tachycardie ventriculaire à 120 dura trois quarts d'heure, puis le malade succomba avec une tachycardie modérée, mais une baisse progressive du voltage.

Ou bien la crise de tachycardie représente l'aboutissant terminal de troubles graves du rythme, comme chez cette basedowienne de Luten en asystolie avec arythmie complète, chez laquelle, après administration de 24 centimètres cubes de teinture de digitale, on vit apparaître d'abord des extra-systoles ventriculaires, puis une tachycardie ventriculaire régulière à 220 dont les complexes revêtaient alternativement le type droit et le type gauche. Cette tachycardie persista jusqu'à la mort.

Ces deux exemples montrent combien cette tachycardie est grave : cependant, elle peut exceptionnellement guérir.

Arythmie complète.

Enfin la digitale, qui, à dose thérapeutique, agit si favorablement sur l'arythmie complète, est capable, à dose toxique, de la créer de toutes pièces. Cette éventualité, fort rare, se voit surtout chez les cardiaques en état

d'asystolie, mais elle peut aussi se rencontrer chez les sujets à cœur sain, après une tentative de suicide.

Dans le premier cas, il s'agit de sujets en insuffisance cardiaque à pouls régulier, à rythme sinusal constaté, à myocarde généralement déficient, et qui, à la suite d'une cure digitalique parfois un peu forte, parfois à dose moyenne, présentent brusquement des signes cliniques d'intoxication digitalique (vomissements, collapsus quelquefois), et chez qui l'on constate une arythmie complète par fibrillation, particulièrement lente. Des extra-systoles accompagnent généralement cette arythmie. La cure digitalique étant arrêtée, un traitement par les analeptiques cardiaques et parfois, comme dans un de nos cas, par l'ouabaïne ayant été institué, on voit les jours suivants le rythme cardiaque s'accélérer légèrement, puis, au bout de quelques jours, le rythme redevient régulier et le malade, malgré cet incident impressionnant, est amélioré et recueille plus ou moins nettement le bénéfice de sa cure digitalique.

Dans le second cas, après l'ingestion d'une dose généralement très élevée de digitaline, l'état général est très grave, le malade est en état de collapsus, avec lipothymies, et l'on constate une arythmie complète lente par fibrillation, généralement sans extra-systoles, mais avec modification des complexes ventriculaires (faible voltage, aplatissement de T). Malgré la gravité de l'état général, au bout de quelques jours on voit cesser l'arythmie, le cœur redevient régulier et sinusal, et le malade peut quitter l'hôpital au bout d'une dizaine de jours.

Cette arythmie complète présente comme particularité une extrême lenteur (de 40 à 25 contractions ventriculaires par minute), avec des pauses qui peuvent dépasser trois secondes ; parfois la lenteur semble régulière, on fait cliniquement le diagnostic de bradycardie simple, et c'est l'électrocardiogramme qui montre l'irrégularité des contractions ventriculaires et la fibrillation qui en est la cause. Il s'agit en effet généralement de fibrillation pure, rarement de fibrillo-flutter ; les ondulations sont très aplaties, parfois à peine visibles. On trouve en même temps quelques extra-systoles, et souvent des altérations des complexes ventriculaires, altérations qui disparaîtront avec la fibrillation.

La guérison est en effet la règle, malgré la gravité du syndrome ; cette guérison est complète dans les cas de tentative de suicide ; chez les asystoliques, elle se réduit à la disparition de la fibrillation et de la crise actuelle d'insuffisance cardiaque ; le malade reste à la merci d'une nouvelle crise ; mais il est à remarquer que, si ultérieurement on redonne de la digitale à dose moindre, la fibrillation peut ne pas se reproduire ; et plusieurs des malades qui avaient présenté ce syndrome d'arythmie complète digitalique sont restés ultérieurement en rythme sinusal et sont morts avec un pouls régulier.

En somme, la crise d'arythmie complète provoquée par la digitale a, par son début et sa fin brusques, les caractères de la crise d'arythmie complète paroxystique, dont elle diffère cependant par son extrême lenteur.

Cette arythmie complète provoquée par l'intoxication digitalique, bien que très rare, doit être connue, car elle peut être confondue cliniquement, à cause de sa lenteur et de sa régularité apparente, avec une bradycardie simple ou une arythmie par extra-systoles ; et, d'autre part, son origine digitalique peut être facilement méconnue en ce sens qu'on peut la croire antérieure à la cure de digitale, ce qui amènerait à continuer cette médication au lieu de la suspendre, c'est-à-dire à aggraver l'intoxication.

INFARCTUS TRAUMATIQUE DU MYOCARDE

PAR

E. DONZELOT et F. PLAS

Il ne s'agit point d'une étude d'ensemble de la question, mais de remarques d'ordre physio-pathologique concernant les infarctus traumatiques en général, que nous désirons faire à l'occasion de l'observation que voici.

M. D... se rend à l'hippodrome de Longchamp, le 4 avril 1943, lorsqu'il est surpris par le bombardement de ce jour. Il s'abrite au pied d'un arbre et, aux dires de témoins plus heureux, est projeté à plusieurs mètres de là par l'éclatement d'une bombe. On le transporte inconscient et en état de choc à l'hôpital, où il reprend progressivement connaissance. Il est alors en proie à des douleurs violentes siégeant à la pointe du sternum et à l'épigastre, qui font passer au second plan une douleur de l'épaule gauche.

L'existence d'un hémothorax est reconnue et, devant la contracture de bois des muscles abdominaux, une laparotomie est pratiquée. Le chirurgien ne peut que constater l'absence de toute lésion abdominale.

Le 5, la douleur épigastrique persiste, intense, associée à des crises de suffocation. L'état du blessé est dramatique : traits tirés, faciès pâle, lèvres cyanosées.

La morphine, le camphre n'amènent aucune amélioration. Cependant, une injection d'évatmine calme temporairement la dyspnée. M. D... est placé sous une tente à carbogène pendant quarante-huit heures. Les phénomènes dyspnéiques s'atténuent à ce moment, mais les douleurs xyphoïdiennes et épigastriques à type de striction persistent pendant huit jours, puis diminuent progressivement d'intensité. Durant cette période, la température oscille entre 38°,5 et 39°, le pouls est aux environs de 140.

Le blessé va maintenant nettement mieux ; il se plaint toutefois encore de son épaule gauche et se montre incapable de tout mouvement ; le seul fait de soulever M. D... pour changer ses draps fait reparaître aussitôt les douleurs constrictives et la tendance au collapsus.

Le 22, M. D... tente de mettre le pied à terre ; il est pris aussitôt d'un état vertigineux qui l'oblige à se recoucher, cependant qu'il sent son cœur battre avec une lenteur impressionnante et une force inaccoutumée. L'examen pratiqué à ce moment montre un cœur régulier à 40, et une tension artérielle à 8-6. Cet état dure trois jours. Un électrocardiogramme est demandé ; malheureusement, quand on l'enregistre, le pouls est remonté à 92, et l'on perçoit pour la première fois un rythme de galop.

Ce premier électrocardiogramme montre :

En D. I : un aspect légèrement curviligne de ST, une inversion de T.

En D. II : dénivellement curviligne de ST, avec inversion de T.

En D. III : déviation de l'axe électrique à gauche, aplatissement de T.

Le 1er mai, M. D... rentre chez lui ; il présente une tension à 9-7, un rythme de galop et des douleurs angoreuses au moindre effort.

Un second électrocardiogramme enregistré le 9 mai montre un segment ST iso-électrique en D. I et D. II, avec un T toujours inversé. L'examen radioscopique du thorax met en évidence un cœur de volume sensiblement normal.

Progressivement, M. D... reprend une petite activité

physique, mais il continue à présenter des douleurs angoreuses d'effort. La tension a cependant tendance à remonter; le 12 juin elle est à 11-7. Dans le courant de juillet, le galop disparaît définitivement. La dernière crise angoreuse, légère d'ailleurs, se produit le 10 août. Depuis lors : pouls régulier à 60, tension à 13-7.

Les derniers électrocardiogrammes montrent que l'onde T est redevenue positive en D. I et en D. II. Il persiste cependant des modifications de l'onde rapide, qui nous incitent à faire des réserves quant à l'avenir de ce myocarde.

Nous n'insisterons pas sur les différents éléments de ce syndrome caractéristique d'un infarctus traumatique du myocarde. Nous regrettons de n'avoir pu enregistrer un électrocardiogramme durant la période où le cœur battait à 40 à la minute ; il y a cependant tout lieu de penser qu'il existait une dissociation auriculo-ventriculaire qui fut transitoire, ce qui est rare en pareil cas.

La question sur laquelle nous voulons nous étendre quelque peu est celle du mécanisme des troubles provoqués par le traumatisme, non pas dans ce cas particulier, mais bien d'une manière générale. Et, d'abord, quel est le substratum anatomique du syndrome ?

Laissant de côté la rupture de la paroi myocardique, on peut admettre — l'expérimentation et les constatations nécropsiques le prouvent — qu'il y a fréquemment d'importantes altérations myocardiques : infarcissement sanguin, hématome, dilacération des fibres musculaires. Il est logique de penser que de telles lésions sont directement responsables tout au moins d'une partie des accidents et de leurs séquelles possibles.

Toutefois, il faut reconnaître que ces altérations expliquent mal les accidents « différés » — qui ne sont pas exceptionnels —, de même que certaines séquelles à plus ou moins longue échéance.

Mais il y a plus. On aurait pu, parfois, constater une disproportion manifeste entre la discrétion des lésions et le syndrome clinique, voire même une absence totale de lésions malgré l'intensité du tableau clinique.

Ce sont ces constatations qui ont conduit les auteurs allemands à la conception de la « commotion cardiaque », qu'ils ont d'abord expliquée par un réflexe nerveux, parti du foyer de la contusion, ensuite par un trouble cardiaque fonctionnel d'origine coronarienne.

Si la théorie réflexe permet de comprendre le collapsus cardio-vasculaire, elle ne rend compte ni des accidents après intervalle libre, ni de certaines séquelles.

Aussi plusieurs auteurs, et notamment Schlomka — à qui l'on doit des travaux expérimentaux particulièrement intéressants (1) —, ont-ils rejeté la théorie réflexe pour défendre l'idée que les accidents doivent être attribués à un phénomène purement cardiaque à l'exclusion de toute intervention du système nerveux extrinsèque. Ce trouble cardiaque, uniquement fonctionnel, ne serait autre qu'un spasme coronarien traumatique, ainsi que le prouvent — disent ces auteurs — les courbes électriques de « type coronarien ».

Nous ne saurions, pour notre part, admettre sans réserves cet argument. La clinique et l'expérimentation ont apporté, au cours de ces dernières années, la preuve que les déformations dites coronariennes des courbes électriques ne sont nullement sous la dépendance de l'occlusion coronarienne, mais bien de troubles vasomoteurs myocardiques, qui sont, à la vérité, très fréquemment liés à des atteintes coronariennes, mais qui peuvent en être absolument indépendants. Le temps paraît donc venu de supprimer ce qualificatif de coronarien que l'on applique aux déformations des courbes électriques en question, pour le remplacer par celui de « myocardique ».

Mais les partisans de la commotion cardiaque ajoutent, ce qui est beaucoup plus intéressant et plus exact, que les hémorragies myocardiques constituent un phénomène secondaire, et qu'elles sont de véritables hémorragies de « type ischémique ». Autrement dit, ils invoquent, cette fois, une perturbation vaso-motrice. C'est bien ainsi, en effet, qu'il convient, à notre avis, de concevoir la pathogénie d'une partie des troubles provoqués par le traumatisme.

Leriche a démontré que toute artère présente à l'occasion d'un traumatisme direct un « réflexe de contact adventiciel » suivi d'une ischémie dans le domaine artériel intéressé, et que ce trouble peut persister longtemps après le traumatisme. Il a, en outre, mis en évidence ce fait que toutes les excitations sensitives — douloureuses ou non — des tissus provoquent une réponse vasoconstrictive, même lorsqu'elles se produisent à distance des artères. Enfin, cette réaction locale peut, dans certaines conditions, devenir le point de départ d'un état de vaso-constriction générale, et le blessé entre alors en état de choc.

Voici donc comment nous concevons la pathogénie des troubles dans les cas qui nous occupent :

Le traumatisme provoque, avec ou sans altération des fibres musculaires, avec ou sans spasme coronarien, des perturbations vaso-motrices locales qui peuvent être suivies d'un état de choc par généralisation de la vasoconstriction.

Ces perturbations vaso-motrices locales peuvent se produire immédiatement ou à retardement; elles peuvent, en outre, persister très longtemps, voire même définitivement.

Au total, chacune des théories proposées contient une part de vérité. La contusion, avec son infarcissement, ses hématomes, ses dilacérations de fibres musculaires, joue un rôle indiscutable; le réflexe parti de la zone contusionnée n'est pas moins important en ce qui concerne tout au moins le développement du collapsus cardio-vasculaire avec état de choc ; mais l'élément le plus constant et le plus important, le seul qui puisse expliquer l'évolution de certains infarctus traumatiques, c'est, à notre avis, le trouble vaso-moteur local déclenché par le traumatisme.

Le fait n'est d'ailleurs pas spécial à la vérité d'infarctus dont nous parlons.

Nous connaissons actuellement trois formes d'infarctus du myocarde :

L'infarctus thrombosique, dû à une occlusion coronarienne avec troubles vaso-moteurs secondaires, provoquant l'infarcissement de la zone ischémiée ;

L'infarctus apoplectique, dû à un réflexe soit cardiaque, soit extra-cardiaque, essentiellement de type vaso-moteur ;

L'infarctus traumatique, dû à une contusion avec ses conséquences directes, mais surtout à des troubles vasomoteurs consécutifs.

Quelle que soit la forme d'infarctus, on se trouve donc en présence de troubles complexes, mais le facteur vasomoteur myocardique se retrouve dans les différentes variétés avec une telle constance qu'on est en droit de le considérer comme le phénomène fondamental, tant au point de vue clinique qu'au point de vue électrocardiographique.

(1) Consulter à cet égard l'excellente thèse de H. BLANCHARD, inspirée par R. FROMENT (Lyon 1941).

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 5-44. — Dépôt légal n° 122, 2e trimestre 1944. 855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE
DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

L'ANTAGONISME DU SYNDROME CARDIO-VASCULAIRE ET DU SYNDROME HUMORAL DANS LA MALADIE D'ADDISON

PAR

M. LOEPER et P. CHASSAGNE

Quatre ordres de symptômes dominent la maladie d'Addison : les signes vasculaires, la dénutrition, l'asthénie et la mélanodermie. Ils se rencontrent dans la plupart des cas, à une phase au moins de la maladie ; ils s'appellent en quelque sorte les uns les autres, mais certains d'entre eux peuvent être à ce point accusés qu'ils caractérisent une forme de la maladie.

Nous ne reviendrons ici ni sur la mélanodermie, dont la séméiologie est bien connue, mais dont la pathogénie sinon la nature chimique reste incertaine et discutée, ni sur l'asthénie, que certains appareils ou certaines techniques permettent aujourd'hui de très exactement mesurer. Ce sont choses trop étudiées déjà. Nous voudrions insister seulement aujourd'hui sur certains antagonismes entre les réactions cardio-vasculaires et les réactions humorales, et opposer la fatigue cardiaque, l'hypotension vasculaire et la rétention tissulaire des unes à l'assèchement, à l'hyperchlorurie, à l'hypochlorémie des autres.

***

L'hypotension est de règle dans la maladie d'Addison. Elle est classique. Les chiffres de 7-4, 8-5, 9-4 sont les plus fréquemment notés dans nos observations personnelles, et les poussées aiguës, toxiques ou infectieuses, qui réduisent à néant le peu qui reste de la glande, les peuvent réduire encore jusqu'à rendre la tension imprenable. Cependant, pour être habituelle, l'hypotension n'est pas absolument constante, et nous avons, comme d'autres, relevé les chiffres supérieurs à 10, atteignant même 12, 13 et même 17. La raison de ces tensions vraiment paradoxales, quand on connaît le rôle de la médullaire et du cortex même dans le maintien du tonus vasculaire, est vraisemblablement dans l'existence de surrénales accessoires ou dans l'hypertrophie de glandes compensatrices.

Le volume du cœur, déjà apprécié par Zondek et étudié à nouveau récemment par Lian, est en général réduit. A l'écran, mesuré par la téléradiographie, le diamètre transversal apparaît diminué. Ce fait, vérifié récemment chez trois de nos malades, ne peut être mis en doute. Nous ferons remarquer dès maintenant que les injections répétées d'adrénaline au 1/1 000, chez l'homme comme chez l'animal, sont susceptibles d'accroître ce volume, après un temps plus ou moins court. Déjà, avec Boveri, nous avons vu, il y a quarante ans, le cœur du lapin s'accroître d'un tiers et même de deux cinquièmes de son volume et de son poids après vingt injections veineuses de 8/10 de milligramme, et avec Crouzon celui d'une addisonienne atteindre jusqu'à l'hypertrophie après 24 injections d'adrénaline sous-cutanées étalées sur quarante-cinq jours. L'injection de cortine semble provoquer, elle aussi, un accroissement du volume du cœur, mais par un phénomène assez différent qui est plus celui de l'hydratation du muscle que de son hypertrophie même. Ce qui montre déjà que l'adrénaline est directement ou indirectement plus myotonique que la cortine, et la cortine plus hydratante que l'adrénaline.

L'insuffisance cardio-vasculaire des addisoniens explique l'apparition d'accidents multiples, dont le premier, aigu, n'est autre que le collapsus ou la syncope, et dont le second, chronique, se rapproche de l'asystolie.

Nous avons vu se produire l'un et l'autre, le premier assez fréquemment, le second par deux fois. L'un de nos cas de collapsus est particulièrement suggestif parce qu'il se déclencha sous l'influence non d'une infection, mais d'une intoxication et d'une intoxication sérique, l'hypotension tomba à 6-4 et même à 4-3.

L'*asystolie addisonienne* est un phénomène progressif et non brutal, et parfois spontané. Elle existe, bien qu'elle ait été peu signalée. Hirtz (1) en a, dès 1902, publié deux très belles observations dans lesquelles l'hépatomégalie, l'œdème donnaient aux malades l'allure des cardiaques. L'un de nous (2) a, d'autre part, signalé en 1906 le cas fort intéressant d'un malade, surrénal bronzé, chez qui l'oligurie, les œdèmes, la congestion passive des bases, l'hépatomégalie, la dilatation des cavités cardiaques, surtout droites, l'urobilinurie et l'albuminurie ne laissaient aucun doute sur la réalité de la défaillance cardio-vasculaire. L'étude de ces faits a d'ailleurs été ultérieurement reprise par Josué (3), qui les a désignés sous le nom plus général d'asystolie surrénale, en les expliquant, d'ailleurs, un peu différemment.

Collapsus et asystolie sont justiciables de l'adrénaline. Si ce médicament ne guérit pas la maladie d'Addison, il peut guérir ou tout au moins améliorer ces deux états.

Un de nos malades, que nous avons étudié avec Netter et Vignalou (4), atteint de collapsus, fut maintenu en vie pendant trente-six heures par l'injection veineuse de 31 milligrammes d'adrénaline ; l'autre, étudié avec Siguier et Boulenger (5), put, grâce à l'adrénaline et à elle seule, car la cortine à la dose même de 50 milligrammes avait échoué, franchir le cap dangereux d'accidents sériques.

En ce qui concerne l'asystolie addisonienne, dont nous ne nions pas que l'apparition soit rare, déjà Hirtz la traitait, l'améliorait, même la guérissait par l'ingestion de glandes surrénales desséchées ; nous-mêmes, avec Crouzon, avons guéri notre malade avec l'adrénaline, en injections intramusculaires de 1 milligramme pendant quinze jours.

Fait intéressant, pendant la période de collapsus, nos malades étaient oliguriques et hypochloruriques ; pendant la période d'asystolie, un des malades de Hirtz et le nôtre étaient également hypochloruriques et oliguriques, comme de vrais cardiaques. L'adrénaline accrut chez tous le taux des urines à 1 litre et demi et même 3 litres, et le taux du chlore urinaire à 8 et 15 grammes, exactement comme s'il s'était agi d'une crise urinaire de cardiopathie. Il est juste de dire qu'un autre des malades de Hirtz, malgré son asystolie, avait encore 1 500 grammes d'urines et 8 à 15 grammes de NaCl par jour, et que l'auteur, avec une prescience remarquable, s'étonnait déjà,

(1) HIRTZ, *Bull. de thérapeutique*, 1902.
(2) M. LOEPER, L'asystolie addisonienne (*Rev. de la tuberculose*, 1906).
(3) JOSUÉ, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. Paris*, 1908.
(4) M. LOEPER, A. NETTER et VIGNALOU, *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris*, séance du 24 juin 1938, n° 23.
(5) M. LOEPER, SIGUIER et P. BOULENGER, *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris*, séance du 30 janvier 1942, n°s 3-4.

nous étions en 1902, de cette élimination inhabituelle de sel qui lui paraissait contradictoire.

Il existe donc un syndrome cardio-vasculaire avec toute la symptomatologie ordinaire des cardiopathies décompensées; ce syndrome est rare et, de plus, ne paraît pas aussi constamment hypochlorurique que le sont les autres.

Et cela nous amène à l'autre groupe de phénomènes, bien décrits depuis quelques années, de l'assèchement des tissus addisoniens et de l'hypochlorurémie habituelle de ces malades.

***

On a beaucoup étudié les divers métabolismes au cours de la maladie d'Addison. Le sucre est bas, la cholestérine est abaissée, l'urée est accrue, l'acidose est fréquente, le potassium est en général élevé. Mais ce sont là phénomènes moins frappants que les troubles *du métabolisme du chlore et du sodium*. L'un et l'autre ont été l'objet de recherches américaines et françaises nombreuses, dont on peut conclure tout d'abord que la chlorémie se montre souvent notablement abaissée. Au lieu des chiffres normaux, qui sont en moyenne pour le chlore plasmatique de 3,50 et pour le chlore globulaire de 1,70, on peut noter des chiffres au-dessous de 3 ou même de 2. La uatrémie est également abaissée. Des chiffres voisins de 2,50 ou même inférieurs ont été signalés. Cette double fuite du Na et du Cl se fait par trois voies : fuite par l'urine dont la teneur en NaCl est souvent plus élevée et augmente au cours des poussées, fuite par les vomissements, fuite par les selles. L'intense bouleversement des électrolytes amène une substitution du K au Na, et le taux du K s'élève tandis que celui du Na s'abaisse. Pourtant, nous ne craignons pas d'affirmer que le fait n'est pas aussi constant que certains le disent. Nous pourrions citer de nombreux cas de de Gennes ou de nous-mêmes où le Cl et le Na sanguins restent presque normaux. Néanmoins, même quand le taux de ces substances reste normal dans le sang, les tissus de l'addisonien sont appauvris en Cl et Na. S'il y a là une contradiction, elle n'est donc qu'apparente. On la peut expliquer en considérant le métabolisme hydrique : *l'assèchement des tissus* démontré avec évidence par Cachera grâce à la méthode du rhodanate de potassium-bleu Chicago; il trouve son reflet humoral dans la diminution du plasma et la concentration sanguine. Il contient moins d'eau et par conséquent moins d'eau salée. Les albumines totales s'accroissent et atteignent dans nos observations 93 et même 96 grammes, et le taux d'hématies reste beaucoup plus élevé qu'on ne l'attendrait de malades gravement atteints. Il y a longtemps que nous avions signalé cette polyglobulie relative, sinon cette hyperprotidémie, et l'on en trouve des chiffres dans la thèse de Le Branchu. Nous avions jadis incriminé à son origine l'absence de l'adrénaline, qui est une substance hémolytique. Aujourd'hui nous ferons plutôt intervenir la concentration sanguine ou l'épaississement du sang. C'est cet épaississement qui explique pourquoi, dans certains cas, les dosages humoraux sont normaux et semblent paradoxaux. C'est que le chlore par litre peut rester le même, alors que le chlore total du sang est nettement diminué.

Si l'on doutait encore de l'hypochlorémie des addisoniens, il n'y aurait qu'à étudier l'animal expérimentalement : il présente la même concentration du sang, la même hyponatrémie, la même hypochlorémie.

On avait déjà constaté, à la suite de l'ablation partielle ou totale des glandes surrénales, l'hypothermie, la diarrhée, l'hypotension. On avait aussi, à la suite des lésions expérimentales lentes, comme celles que déterminent les poisons du bacille de Koch (1), constaté l'anorexie, la diarrhée, la fonte littérale de l'animal. Mais ces signes n'avaient rien de très pathognomonique. Les variations humorales sont bien plus spécifiques et plus probantes ; or elles sont identiques, très analogues, en tout cas, aux variations humaines de la maladie d'Addison.

Nous ajouterons que l'administration d'extraits surrénaux supprime ou atténue les accidents de la surrénalectomie, qu'elle accroît la résistance à la fatigue, et ramène presque à la normale le chimisme humoral et permet la survie.

Identité ou analogie encore avec ce qui se passe chez l'homme.

***

La thérapeutique de l'insuffisance capsulaire s'est singulièrement modifiée depuis quelques années. Les extraits surrénaux, plus ou moins mal dosés d'ailleurs et assez inconstants et inégaux dans leurs résultats, efficaces quelque peu cependant mais de façon inconstante, ou incomplète, ont laissé d'abord la place à l'adrénaline. Celle-ci eut un instant toute la vogue ; elle agissait sur la tension, parfois sur la mélanodermie, mais elle n'avait qu'une action partielle ou incomplète et ne remédiait ni aux troubles de l'équilibre humoral, ni à l'asthénie, et elle ne permettait qu'une survie très courte. A vrai dire, dans le traitement de cette maladie, l'adrénaline n'a pas donné ce qu'elle promettait. Elle reste certes un médicament hypertensif et vaso-constricteur admirable (2). Mais elle doit, elle aussi, céder la place à quelque chose de plus complet, de plus parfait. Et ce quelque chose est non dans la médullaire, mais dans le cortex.

La découverte des hormones corticales est jalonnée par quatre étapes qui vont de 1928 à 1939. Stewart et Rogoff sont les premiers à extraire du cortex surrénal un produit remarquablement actif. L'année suivante, Swingle et Pfiffner, Hartmann le purifient en augmentant l'efficacité thérapeutique. Puis Mason et Kendall, Reichstein obtiennent des produits cristallisés. Enfin, Reichstein et M. Steigert en réalisent la synthèse. Plus de vingt hormones ont été ainsi isolées du cortex surrénal, dont cinq cristallisables. Toutes répondent au même schéma stéréochimique qui les rapproche du cholestérol et de certaines hormones génitales. Très rapidement utilisée aux États-Unis, et en France par de Gennes, l'emploi de la cortine synthétique s'est généralisé, et les malades ont bénéficié largement de ce traitement, qui apparut vraiment providentiel.

L'action en est plus totale que celle de l'adrénaline, car le métabolisme nutritif n'y échappe plus. Disparaissent d'abord les troubles digestifs, puis l'asthénie ; le pouls est mieux frappé, la tension artérielle même se relève lentement, ce qui a pu surprendre, progressivement et de façon continue, bien différente de l'hypertension adrénalinique, qui n'est que passagère. Les modifications humorales vont de pair, encore que certains malades s'éloignent sensiblement du schéma classique.

Le poids augmente, l'eau du sang et des tissus s'accroît dans de notables proportions. La fuite saline s'atténue, et il semble que cette rétention soit plus nette encore pour le Na que pour le Cl, comme le montre un cas de Donzelot. Seule la mélanodermie réagit moins fidèlement, comme si

(1) R. OPPENHEIM et M. LOEPER, *C. R. de la Soc. de biologie*, séance du 7 mars 1903, t. LV, p. 330.

(2) M. LOEPER et R. OPPENHEIM, *La médication surrénale.*

la fonction chromogène de la surrénale correspondait à une hormone spéciale qui n'est pas la désoxycorticostérone ou qui n'est pas en elle.

Mais, et c'est là qu'apparaît le rôle hydratant de cette cortine, l'œdème peut apparaître, à vrai dire, relativement modéré, parfois marqué, voire l'œdème pulmonaire que l'administration prolongée du chlorure de sodium accroît ou facilite, et que le régime déchloruré conjure, atténue ou fait disparaître. L'hypertension peut aussi s'accentuer, rarement de façon inquiétante, comme dans le cas de Donzelot, mais souvent de façon très appréciable, et le volume du cœur peut s'accroître par hydratation du muscle, ce qui est assez différent de l'asystolie addisonienne, qui est, nous l'avons dit, une fatigue musculaire mais non une hydratation. Cela avec des doses élevées de 50 milligrammes, mais aussi avec des doses moindres.

Il est assez naturel que l'implantation, qu'ont de façon si géniale imaginée Thorn et Firor, de comprimés d'hormone de 125 milligrammes à une dose totale de 1 et même 2 grammes 5 puisse donner des complications analogues. Ces complications sont signalées en France par de Gennes ; nous les avons vues une fois sur deux cas que nous avons traités, avec succès d'ailleurs, par cette méthode (1). Mais elle sont en général rapides et fugaces : rapides parce que la résorption des comprimés est plus importante dans les premiers jours, et fugaces parce que le corps étranger introduit s'entoure d'une réaction conjonctive qui ralentit la résorption. Schreus (2) a d'ailleurs bien étudié ces faits dans un article récent, et montré que la résorption de la désoxycorticostérone, plus rapide déjà que celle de la testostérone et de la folliculine, variait plus avec la forme cylindrique du comprimé et sa surface qu'avec son volume ou son poids.

Nous n'insisterons pas autrement sur ces faits bien connus. Nous voulons seulement y voir la preuve certaine, définitive que le syndrome humoral est bien d'origine corticale, car il est déshydratant, déchlorurant. Il s'oppose au syndrome cardio-vasculaire de l'insuffisance médullaire, qui est surtout fait d'atonie cardio-vasculaire et qui peut réaliser quelquefois l'asystolie avec ses œdèmes et sa rétention chlorurée. Le premier bénéfice de l'hormone corticale, qui est hydratante, rechlorurante, même hydropigène. Le second bénéficie encore de l'adrénaline, qui est vaso-constrictive et hypertensive, et agit aussi sur le muscle cardiaque. L'évolution parallèle de deux syndromes antagonistes explique sans doute à la fois pourquoi l'asystolie surrénale est si rarement œdémateuse, tout en l'étant quelquefois ; pourquoi elle n'est pas aussi hypochlorurique quand elle se produit que l'est l'asystolie cardiaque ; pourquoi aussi l'hypochlorémie et l'hyperchlorurie ne se rencontrent pas au moins au même degré dans toutes les destructions capsulaires de l'homme.

Et c'est précisément cet antagonisme, cette interpénétration de deux réactions physiologiques opposées que nous voulions évoquer dans cet article.

(1) M. Loeper, Fred Siguier et P. Boulenger, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. Paris*, séance du 8 mai 1942, nos 12, 13; 14, 15, 16.
(2) H.-Th. Schreus, *Klinische Wochenschrift*, 16 octobre 1943.

LA PARAPLÉGIE EN FLEXION POST-TYPHOIDIQUE

PAR POLYMYOSITE RÉTRACTILE D'ORIGINE ENCÉPHALIQUE

PAR
H. ROGER et H. GASTAUT
(de Marseille).

Après une fièvre typhoïde grave, diverses complications portant sur les membres inférieurs peuvent confiner les malades au lit pendant des semaines et des mois.

Sans parler des phlébites doubles avec séquelles tenaces, la cause la plus habituelle de ces impotences est la *polynévrite* : paralysie flasque, plus ou moins intense, prédominant aux extrémités, abolition des réflexes tendineux, douleurs spontanées ou provoquées par la pression, évolution pendant plusieurs mois, en sont les principales caractéristiques.

Les *complications médullaires* sont moins fréquentes.

Il n'est cependant pas exceptionnel de voir une touche médullaire (signe de Babinski, troubles sphinctériens) s'associer à un processus en apparence purement névritique et qui devient en réalité une méningo-myélo-radiculo-névrite, avec réaction plus ou moins importante du liquide céphalo-rachidien (de Lavergne et Kissel).

Les véritables myélites typhoïdiques, plus rares, évoluent sous forme d'une paraplégie spasmodique plus ou moins intense, avec exagération des réflexes, clonus du pied, Babinski et troubles vésico-rectaux.

Des poliomyélites post-typhoïdiques déterminent des paralysies flasques, généralement asymétriques, avec atrophie musculaire localisée à tel ou tel groupe musculaire, avec disparition de tel ou tel réflexe tendineux.

On a vu l'infection éberthienne se compliquer d'atrophie musculaire du type Charcot-Marie, localisée à la loge antéro-externe des deux jambes avec aréflexie achilléenne : ce syndrome, qui se développe tardivement et lentement, n'entraîne qu'une gêne de la marche sans aboutir à la paraplégie.

D'exceptionnelles *paraplégies purement névropathiques*, avec contracture intense, mais sans réflexes pathologiques, guérissent rapidement sous l'influence d'une invigoration énergique si on les diagnostique précocement.

Un autre type de paraplégie post-typhoïdique, quoique peu étudié par les classiques, s'observe après un certain nombre de formes graves et mérite de retenir l'attention, tant à cause de sa symptomatologie et de sa thérapeutique que de sa pathogénie, la *polymyosite rétractile*.

Étude clinique. — Des malades, qui sont restés pendant des semaines dans un tuphos profond, sont frappés, au moment de la convalescence, par une grosse impotence de leurs membres inférieurs, fixés en attitude de demi-flexion, ce qui rend tout essai de marche impossible.

L'atrophie musculaire est considérable, généralisée, d'un type particulier. Les muscles ne sont pas flasques, mais ont une consistance dure, scléreuse. Il n'y a pas de contractions fibrillaires spontanées ni provoquées par la percussion du marteau.

La peau, sans être amincie, est souvent sèche, écailleuse. Il y a en même temps des troubles vaso-moteurs accusés avec marbrures violacées et refroidissement du membre.

Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux.

Cette paraplégie en flexion fait d'abord discuter le dia-

gnostic d'une origine médullaire, car on la voit surtout dans les compressions et plus rarement dans certaines myélites transverses aboutissant à une section physiologique de la moelle ; mais en pareil cas il y a exagération des réflexes tendineux et des réflexes de défense, ainsi qu'un signe de Babinski.

L'amyotrophie évoque l'idée d'une polynévrite. Mais les réflexes tendineux sont alors abolis, les douleurs spontanées ou provoquées sont intenses et s'accompagnent de troubles objectifs de la sensibilité superficielle.

En réalité, si on étudie avec attention ces malades, on se rend vite compte qu'ils ne sont pas vraiment paralysés. Ils peuvent exécuter à peu près tous les mouvements de leurs divers segments, et, quand on les invigore un peu, ils développent même une certaine force. Mais ces mouvements n'ont jamais grande amplitude, par suite de la limitation du jeu articulaire.

Il ne s'agit cependant pas de rhumatisme post-typhoïdique. Les articulations ne sont ni gonflées ni douloureuses à la pression ou à la mobilisation. Les radiographies ne décèlent pas d'altérations osseuses. D'ailleurs, si l'infection éberthienne provoque parfois des localisations poly-articulaires, c'est plutôt au début de la maladie qu'à la convalescence, période où l'on ne rencontre guère que des mono-arthrites, suppurées ou non.

La limitation des mouvements est due à ce que l'atrophie a diminué non seulement l'épaisseur du muscle, mais sa longueur, l'a raccourci, lui et son tendon, et a abouti à des rétractions musculo-tendineuses qui s'opposent au jeu articulaire normal : pied tombant, fixé en équinisme avec gêne de l'extension du pied sur la jambe par suite d'une consistance ligneuse du tendon d'Achille ; jambe maintenue fléchie sur la cuisse par la rétraction des tendons fléchisseurs, durs et scléreux, surtout au niveau de la patte d'oie ; grande gêne de l'abduction de la cuisse à cause de la corde saillante et tendue des abducteurs.

C'est un processus de polymyosite scléreuse, de polymyosite rétractile qui cause la pseudo-paraplégie.

L'existence de cette myosite est confirmée par l'examen histologique. Dans un de nos cas, la biopsie d'un des muscles jumeaux révèle les figures démonstratives de la dégénérescence vitreuse de Zenker, atteignant d'une manière intense à peu près toutes les fibres musculaires : plages hyalines, anhistes avec aspect homogène ou moiré caractéristique. Chez cette même malade, à défaut d'électromyogramme, nous avons pu effectuer un électrocardiogramme, qui nous a montré une atteinte concomitante des fibres cardiaques, déjà soupçonnée en raison de la tachycardie persistante : aplatissement des ondes auriculaires en D_1, altération du complexe ventriculaire, diminution et irrégularité du temps de conduction auriculo-ventriculaire. L'étude des déchets résultant de la contraction musculaire nous a fourni les chiffres suivants : créatinine sanguine, 15 milligrammes ; créatinine urinaire, 0,32 ; créatine urinaire, 0,21.

Traitement. — Il est important de connaître cette pseudo-paraplégie en flexion par polymyosite rétractile. Laissée à elle-même, elle risque d'entraîner une impotence définitive. Traitée aussi près que possible du début, elle permet à ces grabataires de devenir des personnes valides.

Il faut associer les massages et surtout la mobilisation progressive mais énergique, aboutissant par paliers successifs à l'élongation des muscles et tendons. Il faut fixer chaque fois le gain obtenu par une extension continue ou discontinue du pied, par un sac de sable appliqué au-dessus du genou pour rapprocher le creux poplité du plan du lit.

Un traitement électrique galvano-faradique entretiendra la trophicité du muscle. Les douches d'air chaud, les bains thermo-lumineux, la diathermie combattront les troubles vaso-moteurs associés.

Une fois l'attitude en demi-flexion corrigée, il faudra rééduquer la marche, que le malade a désapprise. Comme la plupart de ces manœuvres sont douloureuses, il faudra beaucoup de temps et de patience pour obtenir la collaboration efficace du patient.

Pathogénie. — A quoi est due cette myosite scléreuse rétractile ?

Est-elle consécutive à l'atteinte directe de la fibre musculaire par la fièvre typhoïde ?

Le bacille d'Eberth provoque des myosites, localisées à quelques muscles de prédilection, en particulier aux grands droits de l'abdomen ; il y provoque des ruptures de fibres, se traduisant par une douleur vive et une ecchymose, un abcès où l'on peut retrouver le microbe.

Une pareille atteinte polymyosique diffuse serait plutôt en rapport avec un élément toxinique.

Les lésions musculaires ne sont pas douteuses, mais sont-elles les seules ? Sont-elles primitivement et uniquement dues à l'atteinte de la fibre striée par la toxine éberthienne ? Ne dépendent-elles pas de lésions plus haut situées ?

L'absence d'aréflexie tendineuse élimine une lésion des racines des nerfs périphériques ; l'intégrité des sphincters, le réflexe plantaire en flexion rejettent l'origine médullaire avec atteinte des cornes antérieures.

Une autre éventualité est à envisager : l'origine cérébrale.

Depuis une vingtaine d'années, l'un de nous enseigne que les myopathies les plus caractérisées ne sont pas de pures entités musculaires, mais dépendent de lésions centrales : Foix et Nicolesco ont trouvé dans quelques autopsies une atteinte des centres.

De même, la myosclérose rétractile post-typhoïdique nous paraît en rapport avec des lésions des centres trophiques musculaires encéphaliques.

Fait particulier, elle évolue chez des malades qui ont certainement fait de l'encéphalite typhoïdique, comme le montrent l'intensité et la durée du tuphos, de l'agitation et du délire pendant la période aiguë, comme les séquelles mentales (déficit intellectuel, puérilisme) dont ces convalescents sont atteints en fournissent une nouvelle preuve. Il n'est pas jusqu'aux troubles vaso-moteurs, si souvent associés aux troubles trophiques, qui plaident en faveur de cette encéphalite, étant dus, semble-t-il, à l'atteinte des centres régulateurs supérieurs du tonus vasculaire.

Nous rapprocherons volontiers cette myosite post-typhoïdique de la myosite rétractile des vieillards, bien étudiée par Lhermitte dans sa thèse, et depuis lors en maintes publications (Lhermitte, Ajuriaguerra et Hecaen, *Presse médicale*, 9 octobre 1943, p. 556) : durcissement et raccourcissement des muscles atrophiés, rétraction invincible des tendons, avec cependant persistance des mouvements dans la limite d'excursion des articles ; cirrhose musculaire avec atrophie numérique et volumétrique des fibres contractiles noyées dans un tissu de sclérose collagène et dans des infiltrations adipeuses inter- et intra-musculaires. Or cette myosite rétractile des vieillards se rencontre souvent associée au syndrome de rigidité des artérioscléreux de Fœrster, lui-même lié à des altérations du complexe thalamus-corps strié.

Par contre, il y a lieu de différencier nettement cette pseudo-paraplégie en flexion par myosite rétractile liée à l'atteinte de centres trophiques musculaires cérébraux

d'avec la véritable paraplégie en flexion d'origine cérébrale, bien étudiée par Alajouanine et liée à l'atteinte bilatérale et symétrique des deux faisceaux pyramidaux au niveau de leur origine corticale ou de leur trajet intrahémisphérique.

MÉTASTASES OVARIENNES DU CANCER DU SEIN

PAR

R. SOUPAULT, B. DUPERRAT et J. BÉNASSY

Nous avons eu l'occasion d'observer le cas suivant :

Mme B..., quarante-cinq ans, ménagère, entre à la Maison Dubois le 25 novembre 1943 parce que, depuis deux mois, elle éprouve une sensation de pesanteur abdominale avec ballonnement et douleurs au moment des mictions, compliquée depuis cinq jours de phénomènes douloureux paroxystiques à type de torsion bas situés dans la fosse iliaque droite. Cette femme, qui n'a jamais eu de grossesse, est encore réglée ; elle n'accuse aucun trouble des règles, aucune métrorragie. L'examen montre une certaine défense dans la fosse iliaque droite, qui est douloureuse à la pression. Le toucher vaginal est très pénible pour la malade, qui se contracte et empêche l'examen ; on doit le répéter le lendemain sous anesthésie générale. Le Dr Soupault trouve le col, *d'une dureté ligneuse*, déplacé vers la droite ; le dôme utérin, légèrement rétroversé, est de consistance à peu près normale ; en arrière, un peu à gauche, on sent une masse dure dans le Douglas.

Or cette malade a été, un an auparavant, le 4 novembre 1942, opérée dans le service d'un cancer du sein gauche. On avait observé à cette époque une tumeur dont la malade faisait remonter l'apparition à deux ans, située dans le quadrant supéro-interne du sein gauche, de la taille d'une petite noix, indolore, grenue, irrégulière et mal limitée, allongée obliquement de haut en bas et de dehors en dedans, adhérant à la peau à son extrémité supérieure, sans toutefois déterminer de peau d'orange, n'adhérant pas aux plans profonds. Cette tumeur s'accompagnait de deux adénopathies de la taille d'un gros pois le long de la chaîne mammaire externe ; le sommet du creux axillaire était libre. L'examen complet ne décelait aucune métastase, et le toucher vaginal montrait l'*intégrité de l'utérus et des annexes*, qui allait de pair avec l'absence totale de troubles fonctionnels pelviens.

Le 4 novembre, on avait procédé à l'amputation du sein avec curage axillaire ; l'examen histologique avait confirmé le diagnostic de malignité.

Il était donc logique de se demander s'il n'y avait pas un rapport entre le cancer du sein et les manifestations génitales apparues dans les mois qui avaient suivi l'intervention. C'est avec le diagnostic de métastases pelviennes probables qu'on intervient le 2 décembre 1943 par laparotomie médiane sous-ombilicale. On découvre une *tumeur ovarienne bilatérale*, affectant sensiblement les mêmes caractères de chaque côté : de la taille d'une noix verte, arrondie, de surface irrégulière et mamelonnée, de coloration blanchâtre, solide, non adhérente, non tordue. Le péritoine pelvien présente des traînées blanchâtres de lymphangite probablement néoplasique, il existe une cuillerée de liquide citrin dans le Douglas. On pratique l'extirpation des deux ovaires sans pouvoir enlever l'utérus : en effet, celui-ci présente de telles adhérences à la vessie que l'on redoute soit une déchirure au cours de l'intervention, soit une fistule au cours de la radiothérapie post-opératoire qu'on se propose de faire. Suites opératoires sans incidents ; à sa sortie du service, la malade est dirigée sur le centre anticancéreux de l'hôpital Tenon pour radiothérapie.

Examens histologiques. — 1° De la tumeur mammaire : au milieu d'une prolifération fibreuse marquée du stroma, il existe une dissémination néoplasique, tantôt sous l'aspect de larges travées cellulaires, tantôt sous l'aspect de cellules isolées. Les éléments sont arrondis ou polyédriques, chromophiles, centrés par un noyau assez volumineux à la chromatine dense et uniformément répartie ; on note les inégalités de taille des noyaux, le faible nombre des mitoses.

2° Les ganglions mammaires : les deux ganglions sont le siège d'importantes métastases : ici les cellules sont beaucoup moins disséminées que dans la tumeur initiale et tendent plutôt à se grouper en boyaux massifs. Le potentiel évolutif est marqué par la préseuce de nombreux îlots néoplasiques aberrants dans la graisse périganglionnaire. Il semble que la réaction fibreuse du stroma est assez précoce.

3° Des deux ovaires : l'aspect de l'épithélioma est identique des deux côtés, et ses caractères histologiques sont calqués sur ceux de la tumeur mammaire initiale, les cellules apparaissent tantôt sous la forme de larges boyaux, tantôt essaimées dans un stroma fibreux. Il existe de franches inégalités de taille des noyaux, et les mitoses sont plus nombreuses que dans les prélèvements mammaires. A signaler l'absence de cellules en « chaton de bague », l'absence d'éléments muci-carminophiles.

En résumé, chez une femme de quarante-cinq ans, l'ablation d'un épithélioma atypique infiltrant du sein gauche est suivie, à moins d'un an de distance, d'une métastase ovarienne bilatérale, dont les caractères histologiques sont calqués sur ceux de la tumeur primitive.

A l'occasion de cette observation, il nous a paru intéressant d'étudier quelques-uns des problèmes que soulève la notion de métastases ovariennes du cancer du sein.

Historique et terminologie. — Et, d'abord, l'analogie avec les métastases ovariennes des tumeurs digestives permet-elle d'englober ces faits sous le nom de *tumeurs de Krukenberg* ?

1° En 1895 Friedrich Krukenberg décrit 5 cas de tumeurs de l'ovaire bilatérales, malignes, contenant des cellules mucipares en chaton de bague, auxquelles il donne le nom de « fibro-sarcome muco-cellulaire ». Il n'aborde pas le problème qui consiste à savoir si elles sont primitives ou non.

2° Krause, en 1901, insiste sur le fait que ces tumeurs sont d'ordinaire secondaires à des tumeurs du tube digestif.

3° Schlagenhofer, en 1902, apportant 79 observations de cancers digestifs associés à une tumeur double des ovaires, consacre cette notion, que vulgariseront désormais en France, outre de nombreuses publications, les thèses de Metzger (1911), Bardy (1913), Mlle Gauthier-Villars (1927), Alperine (1939).

4° Cependant, si, dans la plupart des cas, ces tumeurs ovariennes sont secondaires à une tumeur digestive (estomac, intestin, vésicule biliaire), il existe quelques observations dans lesquelles le siège de la tumeur initiale est extra-abdominal : bronches dans le cas de Rollett et dans celui de Cordera, maxillaire supérieur dans celui de Kermauner, glande mammaire dans plusieurs observations sur lesquelles nous reviendrons. Dès lors, s'il est légitime que l'usage se répande d'appeler par extension « tumeurs de Krukenberg » toutes les tumeurs ovariennes bilatérales secondaires à une tumeur digestive, puisqu'il y a les plus grandes chances pour qu'on y découvre les cellules mucipares qui font partie de la définition de Krukenberg, il est abusif d'appeler de ce nom les tumeurs ovariennes secondaires à un processus néoplasique extra-abdominal. Nous dirons donc : « Il existe au niveau des ovaires de curieux processus métastatiques bilatéraux survenant après des néoplasmes de siège variable ; parmi eux, on a coutume d'appeler « tumeurs de Krukenberg » ceux qui succèdent à un néoplasme digestif. »

Étiologie et fréquence. — 1° *Fréquence* des métastases ovariennes au cours des cancers du sein.

Lebert, dans son *Atlas* (1861), mentionne une seule fois l'envahissement des deux ovaires au cours de 23 autopsies complètes de cancer du sein. Pour Rau, 9 localisations ovariennes sur 36 cas. Mais la statistique la plus importante est celle de Torok et Witteshofer : 26 métastases ovariennes sur 336 cancers mammaires, soit 7,6 p. 100. Toutefois la fréquence exacte est difficile à préciser, car tous les auteurs ne font pas la distinction entre les métastases cliniquement isolées et celles qui font partie d'une carcinose généralisée terminale. Si bien qu'en réalité les métastases « provisoirement isolées aux deux ovaires » sont-elles plus rares que les statistiques précédentes ne le font supposer. Stone, en 1916, n'en comptait que 25 cas, et, depuis, il n'en a pas été publié une vingtaine. A l'opposé, il serait d'un grand intérêt de pratiquer systématiquement l'examen histologique des deux ovaires dans les autopsies de cancer du sein, on trouverait ainsi des métastases latentes : c'est ainsi que Mlle Gauthier-Villars vient d'en trouver deux cas.

2° *Fréquence de l'origine mammaire* dans les cancers métastatiques des ovaires. Alors que sur 9 cas Tedenat trouve quatre fois une origine mammaire (44 p. 100), Morosowski, sur 648 cas, indique 14,7 p. 100, Gobiet 6,9 p. 100, Mielecki 5,9 p. 100 et Kermauner 5 p. 100.

3° *Age et puerpéralité.*

Scarpitti, dans son article documenté, signale que les cas se situent entre quarante et cinquante ans. Il nous paraît plus exact de dire entre trente et cinquante cinq ans. La ménopause ne semble pas jouer un rôle important. Peut-être les multipares sont-elles plus souvent atteintes, mais cette règle peut être en défaut, comme dans notre cas.

4° *Intervalle écoulé entre l'amputation du sein et l'apparition des tumeurs ovariennes.*

Il s'écoule en moyenne trois à dix ans entre l'exérèse de la tumeur initiale et la localisation ovarienne. A ce propos, notre observation est une exception, puisque dix mois à peine ont séparé les deux dates.

Symptômes cliniques. — Comme dans toutes les tumeurs ovariennes, ce sont des symptômes variables qui attirent l'attention : sensation de pesanteur pelvienne, douleurs permanentes ou paroxystiques, dysurie, dysménorrhée, métrorragies. A ce propos, certains auteurs se sont demandé si les métrorragies ne correspondaient pas à des envahissements partiels des ovaires, tandis que les aménorrhées correspondraient à des destructions totales du parenchyme glandulaire. Parmi les signes physiques, deux méritent d'être soulignés : d'une part la fréquence de l'*ascite* : pour Scarpitti, les cancers secondaires de l'ovaire s'accompagnent plus fréquemment et plus précocement d'ascite que les cancers primitifs; d'autre part la *dureté spéciale du col utérin*, qui, pour Frankl, serait toujours le siège de traînées de lymphangite néoplasique qui lui conféreraient une induration ligneuse (signe de Frankl). Ce symptôme ne manquait pas chez notre malade.

Diagnostic. — Il se pose dans des conditions différentes suivant que l'examen permet ou non de percevoir la bilatéralité de la tumeur. Difficile lorsque le toucher ne montre qu'une seule tumeur, il devient plus aisé quand on a la notion de bilatéralité. Parfois cependant, en cas de tumeur de Krukenberg, il est délicat, même le ventre ouvert, de savoir si on a affaire aux localisations ovariennes d'un cancer du côlon, par exemple, ou au contraire à la greffe colique d'une tumeur primitive de l'ovaire : Santy, Tixier ont insisté sur ce point. De telles questions ne se posent évidemment pas en cas de néoplasme primitif du sein. Encore faut-il penser à rechercher systématiquement celui-ci ou à établir un rapprochement entre une intervention mammaire parfois ancienne et les récents troubles génitaux.

Pronostic. — C'est là une question majeure : peut-on en effet espérer une longue survie par la castration ou l'hystérectomie, ou au contraire la localisation ovarienne n'est-elle que le prélude de la généralisation ? Il faut malheureusement admettre la seconde opinion. D'une part, au cours même de la laparotomie, il est fréquent de trouver tantôt des traînées lymphangitiques péritonéales, des nodules dans le Douglas, des nodules tubaires ou rectaux; d'autre part, des localisations nouvelles apparaissent souvent très tôt, dans les semaines qui suivent l'intervention. Au total, le pronostic est fort sombre, et, dans 7 observations que nous avons dépouillées, le maximum de survie était de treize mois. Le pronostic est en somme le même que pour les tumeurs de Krukenberg.

Anatomie pathologique. — Les tumeurs ovariennes sont toujours assez volumineuses, de la taille du poing, arrondies ou ovalaires, plutôt bosselées que lisses, d'une coloration blanc jaunâtre, creusées parfois de petites cavités kystiques, parsemées de zones d'aspect crémeux. La surface de section est concave (Dockery et McCarthy).

Un caractère important est la *bilatéralité des lésions*. A vrai dire, celle-ci est fréquente, mais non obligatoire, puisque, dans leur statistique générale sur toutes les tumeurs secondaires de l'ovaire, Dockery et McCarthy ne la rencontrent que dans 35 p. 100 des cas. Par contre Kleine la fixe à 88 p. 100 des cas. Mais il est probable qu'il y a *bilatéralité histologique* : dans une pièce d'hystérectomie qui nous a été récemment communiquée par M. le Dr Albert Mouchet, provenant d'une malade gastrectomisée il y a deux ans, seul l'ovaire gauche était tumoral ; l'ovaire droit, de volume normal, présentait seulement des kystes séreux banaux ; or l'examen des coupes a montré que le hile de l'ovaire droit était farci d'embolies néoplasiques. Ainsi donc (Piana, Mlle Gauthier-Villars) l'infestation semble, dans la règle, bilatérale. L'est-elle d'emblée ? Il ne le semble pas, et Uhlmann, colligeant 52 cas de tumeur de Krukenberg, croit pouvoir accuser neuf fois une précession à droite, cinq fois une précession à gauche.

Histologie. — Chaque fois que l'examen des pièces de mammectomie et d'hystérectomie a été fait, il a montré l'identité des tissus tumoraux. Mais ces métastases ovariennes sont-elles l'apanage de certaines formes histologiques de cancers du sein ? Il n'en est rien, et nous relevons les types les plus variables de tumeurs : épithélioma atypique infiltrant, squirrhe, épithélioma alvéolaire, épithélioma polymorphe, épithélioma kystique hydrosadénoïde, etc.

Pathogénie. — C'est le point qui a le plus vivement intéressé les auteurs et qui a suscité le plus de communications.

1° *Voie d'apport des cellules néoplasiques.* — On a pensé que les cellules des cancers digestifs, tombées dans la grande cavité péritonéale, allaient se greffer sur la corticale de l'ovaire, dont le rôle macrophagique pour les corps étrangers a été mis en évidence par l'expérience à l'encre de Chine de Krause. Allant plus loin, Schauta incriminait la porte d'entrée béante que constitue périodiquement la déhiscence folliculaire. Mais contre cette hypothèse

plaident les faits dans lesquels le cancer initial est minuscule, intramuqueux, et surtout la possibilité de points de départ extra-abdominaux.

La *voie sanguine* a été défendue par Kaufmann, par Ribbert, qui n'avaient jamais trouvé de lymphangite néoplasique. Jarcho donne un argument indirect : les cancers mammaires donnent souvent des métastases dans la moelle osseuse, or on n'a jamais mis en évidence des canaux lymphatiques dans celle-ci (?). En réalité, la plupart des auteurs admettent actuellement le rôle de premier plan joué par la *voie lymphatique*. Schmincke a pu, par dissection, suivre la lymphangite cancéreuse rétrograde depuis le sein gauche, à travers la plèvre, le diaphragme, la région lombaire, jusqu'aux deux ovaires. Les constatations de Piana, de Mondor et Mlle Gauthier-Villars sont en faveur de l'envahissement du hile lymphatique des ovaires. Nous-mêmes avons discerné des traînées blanchâtres de lymphangite sous-péritonéale.

Frankl et son élève Scarpitti pensent que cette progression ou perméation — progression thrombotiqu plutôt que transport embolique — se fait par voie rétrograde en empruntant l'espace intercostal, la chaîne mammaire interne, les hiatus du diaphragme, les lymphatiques lombaires latéraux, et enfin le pédicule utéro-ovarien. Il est d'ailleurs possible et même probable que les phénomènes biologiques n'obéissent pas à une stricte schématisation, et que voie sanguine et voie lymphatique peuvent alterner ou coexister, soit que les lymphatiques périvasculaires déversent après effraction leur contenu dans les vaisseaux sanguins (Kaufmann), soit, pensons-nous, qu'une métastase apportée en un point par la voie sanguine se mette à proliférer pour son propre compte, en envahissant les lymphatiques tributaires de ce point.

2° *Cytotropisme (?) des cellules cancéreuses du sein pour l'ovaire* et rapports fonctionnels entre ces deux glandes.

Il est curieux de constater que, de tous les cancers de l'économie extra-abdominaux, le cancer du sein soit le seul à essaimer dans l'ovaire. On a rapproché ce fait des rapports hormonaux qui existent entre les deux glandes. Les recherches de Lœb, en 1924, confirmées par celles de Cori, Murphy et Stuim, ont montré que la castration inhibe le développement du cancer mammaire héréditaire des souris, tandis que la grossesse et l'allaitement l'accélèrent. Fornero, le premier, par des injections de folliculine, accélère le développement du cancer de la mamelle de la souris. Cependant, sur le plan clinique, on traite par l'extrait mammaire certaines métrorragies par hyperfolliculinémie. Inversement, Beatson, dès 1896, Thomson, Cohen, Reynes, Naame et Thorek avaient réalisé la castration comme procédé thérapeutique palliatif dans le cas de néoplasme mammaire inopérable, et cette intervention semble actuellement utilisée, puisque récemment Ameline et Gally en rapportaient des résultats. D'autre part, J. Loeper, étudiant dans sa thèse les sécrétions internes du cancer du sein, signale le cas de deux femmes, dont une ménopausée, dont le début de l'évolution du cancer mammaire fut marqué par des métrorragies. Chez une femme de cinquante-sept ans, le pouvoir œstrogène des urines (test d'Allen-Doisy) dépassait notablement le chiffre admis de 0 γ 5.

Ce sont donc les rapports fonctionnels entre mamelle et ovaire qui ont incité les chirurgiens à proposer la castration radiothérapique systématique des cancéreuses du sein, non pas tant pour éviter la métastase ovarienne — somme toute assez rare — que pour tenter de s'opposer, si faire se peut, à la dissémination néoplasique.

Traitement. — La question de savoir si on doit s'adresser à la radiothérapie ou à la chirurgie en cas de métastase bilatérale des ovaires après cancer du sein est plus théorique que pratique, puisque c'est bien souvent la laparotomie qui permet seule le diagnostic, et encore doit-on s'éclairer si possible de la biopsie extemporanée.

Que le diagnostic puisse être ainsi formellement porté, ou qu'un simple soupçon pèse sur la détermination à prendre, que faire en présence d'une tumeur solide de l'ovaire chez une ancienne cancéreuse du sein ? Si, devant des conjonctures d'apparence favorable, on se décide pour l'exérèse, il faut obligatoirement faire non seulement une castration bilatérale, même si la lésion est unilatérale, mais encore une hystérectomie et mieux l'hystérectomie totale, puisque le segment inférieur de l'utérus peut se trouver envahi de lymphangite profonde (signe de Frankl).

Dans notre cas, c'est l'adhérence intime entre utérus et vessie qui a empêché une intervention théoriquement correcte. Si l'exérèse a eu lieu, la *radiothérapie post-opératoire* s'impose logiquement. Malheureusement, tous ces efforts et ces sacrifices risquent beaucoup, dans de tels cas, de rester vains et, malgré eux, l'évolution reprendra ou, mieux, poursuivra son cours : apparition de nodules rectaux ou péritonéaux, reproduction de l'ascite, reviviscence parfois au niveau de la cicatrice de mammectomie. La durée de la survie sera presque toujours limitée. Car les localisations ovariennes bilatérales n'apparaissent que comme le signal prémonitoire — provisoirement isolé — de la généralisation néoplasique. Et le renoncement à toute tentative curatrice se justifie parfaitement.

Bibliographie.

a. *Bibliographie générale des tumeurs de Krukenberg.*
ALPERINE, *Thèse Paris*, 1939.
BARDY, *Thèse Alger*, 1913.
CHAVANNAZ, *Revue de chirurgie*, t. VI, juin 1935, p. 453-492.
DOCKERTY et MCCARTHY, *Amer. J. of Pathology*, XVI, 1940, p. 641.
FRANKL, *Zentralbl. für Gynäk.*, 1917, n° 24.
FRANQUE, *Deutsche Mediz. Wochen.*, 1915, n° 24.
GAUTHIER-VILLARS, *Thèse Paris*, 1927.
GOBIET, *Wiener Klin. Wochen.*, 1909, p. 121.
KERMAUNER, Die Erkrank. der Eierst. Stœckels (*Handb. des Gyn.*, 1932, p. 445).
KLEINE, *Zentral. für Gynäk.*, LVIII, n° 37, 16 septembre 1939, p. 2054-2057.
KRAUSE, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, XIV, 1901.
KRUKENBERG (FRIEDRICH), *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.*, XLI, 1895.
METZGER, *Thèse Paris*, 1911.
MONDOR et GAUTHIER-VILLARS, *Société anatomique*, 8 janvier 1942.
NOVAK et GRAY, *Surg., Gyn. and Obst.*, LXVI, p. 157-165, février 1938.
PIANA, *Arch. Ital. di Anat. e Istol. pat.*, 1939.
RAU, *Zeitsch. f. Krebsforsch.*, XVIII, 1922.
SANTY, ROUSSELIN et MATHIEU, *Lyon chirurgical*, XXXV, n° 4, 1938, p. 465-470.
SCHLAGENHOFER, *Monat. f. Geb. u. Gynäk.*, XV, 1902, p. 485.
SCHMINCKE, *Monat. f. Geb. u. Gynäk.*, 1914, p. 840.
STONE, *Surgery, Gynec. and Obstet.*, XXII, 1916, n° 4, p. 407.
TOROK et WITTESHOFER, *Arch. f. Klin. Chir.*, XXV, 1880, p. 873.
UHLMANN, *Arch. f. Gynäk.*, CLXVIII, 21 février 1939.
WOODHALL, *Arch. f. Surg.*, XXXVIII, 1939, p. 181-190.
b. *Bibliographie des métastases ovariennes des cancers du sein.*
AMELINE et GALLY, *Académie de chirurgie*, 13 janvier 1943, p. 8-12.

BEATSON, *The Lancet*, 1897.
LARSON, *West J. of Surgery*, XLVI, 30 octobre 1938, p. 550-552.
LEBERT, *Traité d'Anat. path.*, t. II, p. 456, 1861.
LŒB, *The Cancer Research*, 1924.
LOEPER (J.), Les sécrétions internes du cancer du sein (*Thès Paris*, 1943).
SCARPITTI, *Tumori*, XIX, 1933, p. 47-70 (*bibliographie*).
TEDENAT, *Bull. de la Soc. d'obst.*, 1924, n° 1.
TIXIER, *Société de chirurgie*, 21 janvier 1909.

INJECTIONS DE NOVOCAINE DANS LE MÉSENTÈRE : TEST D'APPRÉCIATION DE L'ÉTAT CIRCULATOIRE DES ANSES INTESTINALES

PAR

A. COURTY (Montpellier).

Le chirurgien doit résoudre deux difficultés successives lorsque, dans une hernie étranglée, il rencontre des lésions intestinales.

S'agit-il de lésions définitives ?

Quelle conduite adopter en l'occurrence ?

Des discussions récentes ont essayé d'éclaircir ce dernier aspect du problème ; des avis les plus divers, nous ne retiendrons qu'une voix unanime pour affirmer la gravité opératoire inéluctable quelle que soit la conduite adoptée.

Essayer de réduire au maximum le nombre de cas dans lesquels une action sur l'anse s'impose, n'est-ce pas de ce fait la conduite la plus sage ?

Or nous savons combien il est parfois difficile de juger de la vitalité d'une paroi intestinale ! Telle anse que l'on croit pouvoir réintégrer s'avérera gravement compromise, telle autre sera réséquée qu'un peu de patience en cours d'intervention aurait pu faire juger viable.

Nous avons à plusieurs reprises utilisé une méthode que nous sommes loin de croire infaillible, mais qui nous paraît susceptible d'orienter l'opérateur vers une plus grande certitude.

Méthode simple ; en présence de l'anse intéressée suffisamment extériorisée, il suffit d'injecter quelques centimètres cubes de novocaïne sans adrénaline dans le méso, de manière à baigner les vaisseaux afférents sur une surface qui déborde légèrement le territoire considéré. L'injection peut se faire en bordure même de l'anse.

Quelques observations de hernies étranglées, de strictions intestinales par bride nous ont permis de juger de l'intérêt du procédé (1).

Dans les hernies étranglées, lorsque l'infarcissement est assez avancé, on voit, sous l'influence de la scurocarine, régresser les taches ecchymotiques, qui s'éclaircissent, bientôt parsemées d'îlots rosés témoignant de l'intégrité circulatoire ; ce processus est *rapide*, et c'est là le point caractéristique ; dans un cas, chez un vieillard artérioscléreux, alors que depuis dix bonnes minutes étaient pratiquées sans résultat appréciable des aspersions de sérum chaud et d'éther, l'infiltration amena en quelques instants les modifications ci-dessus signalées.

De la même manière, on voit rosir et commencer à se revasculariser les zones ischémiques siégeant au pied de l'anse étranglée ou sur le trajet des brides intestinales, lorsque le trouble qui les intéresse est encore réversible.

En définitive, nous pensons avoir là un test bien plus sensible que les procédés jusqu'à présent utilisés, plus sensible et aussi plus rapide.

Il ne nous paraît pas avoir été jusqu'à présent signalé.

Dans trois observations de Bachy rapportées par Grégoire à l'Académie de chirurgie en 1937, des injections d'adrénaline étaient faites dans le méso, au pied de l'anse étranglée. Bachy constate que se produisent en *quelques instants* les modifications suivantes : « l'intestin se dégorge de sang noir, sa paroi prend une teinte rose vif, le méso s'assouplit d'une façon irrégulière, se plisse, des contractions péristaltiques apparaissent » ; dans un cas vu au troisième jour, la teinte noire disparaît sur des plages restreintes, de nombreuses plages restent ardoisées, en particulier les deux sillons d'étranglement, et Bachy n'hésite pas, sur ce test, à réséquer.

Résultats apparemment analogues à ceux que nous constatons avec notre méthode sur les points infarcis.

Est-ce à dire qu'il faille employer indifféremment l'adrénaline ou la novocaïne ?

Cette dernière nous paraît plus logiquement applicable au processus physio-pathologique en cause, qu'il s'agisse d'infarcissement et surtout d'ischémie.

Leriche et Kunlin ont montré expérimentalement que l'infarcissement pur véritable se produit lorsque la circulation veineuse est seule entravée, et cela sans que la circulation artérielle soit nécessairement troublée ; par contre, l'obstacle artériel aboutit à des lésions gangreneuses et nécrotiques.

Dans l'étranglement herniaire, les deux variétés de lésions sont associées, lésions de l'anse à type d'infarcissement, lésions du collet à type de nécrose ischémique comme dans les strictions par bride.

Bachy interprète l'action de l'adrénaline comme résultant de la vaso-constriction exercée sur le système veineux par un processus analogue à celui qui, dans les infarctus intestinaux spontanément curables, se produit du fait de l'injection sous-cutanée d'adrénaline. Il ne nous parle pas du système artériel ; il nous paraît vraisemblable que la vaso-constriction artérielle doit être néfaste à un rétablissement circulatoire parfait, même si l'hypertension générale que provoque l'injection d'adrénaline entre en jeu.

Quant à assimiler en tous points le processus d'infarcissement résultant d'un obstacle sur la circulation veineuse de retour à celui apparemment analogue qui se produit spontanément sur le mésentère et le grêle, c'est là une question encore à l'étude. Plus logique nous paraît l'action de la novocaïne sur l'infarcissement : augmentation du débit artériel et veineux, suppression de la cause irritative au point de striction.

Quant aux lésions ischémiques, quel danger constitue l'adrénaline, puisqu'elle est susceptible de les accentuer, alors que la novocaïne ne peut que les faire régresser ?

C'est à la fois pour ces raisons théoriques et en fonction des résultats pratiques obtenus que nous n'hésitons pas à conclure que l'infiltration du mésentère à la *novocaïne* est susceptible de donner des indications rapides et certaines sur l'état vasculaire d'une anse intestinale, bien préférable à tous les moyens jusqu'à présent employés.

(Clinique chirurgicale du professeur Massabuau, Montpellier, hôpital Saint-Éloi).

(1) MASSABUAU et A. COURTY Infiltrations novocaïniques dans le mésentère. Effets sur la vascularisation et le péristaltisme du grêle à l'état pathologique (*Soc. des sciences méd. de Montpellier*, 28 mai 1943).

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 5-44. — Dépôt légal n° 122, 2e trimestre 1944
855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1831.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES INFECTIEUSES EN 1944

PAR

Ch. DOPTER
Membre de l'Académie de médecine.

Tant que durera la situation actuelle, force nous sera de répéter les quelques mots qui, depuis plusieurs années, servent d'introduction à cette revue : pénurie de papier et de documents étrangers ; d'où les lacunes fatales, surtout quand on considère le flot de maladies infectieuses, anciennes et peut-être nouvelles, qui doivent sévir parmi les troupes belligérantes, et sur lesquelles on ne possède encore aucun renseignement.

États typhoïdiques.

Quelques épidémies de fièvre typhoïde qui ont éclaté sur notre territoire ont fait l'objet d'observations intéressantes concernant leur étiologie :

C'est tout d'abord l'histoire d'une épidémie rapportée par Carrieu et Poppas (*Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier*, 5 février 1943) : dans une localité de l'Hérault, apparaissent en quelques jours 18 cas de fièvre typhoïde, que l'enquête rapporta à l'absorption de fromages frais préparés à l'aide de lait de brebis par le propriétaire du troupeau qui depuis 1914, où il avait contracté une fièvre typhoïde grave, continuait à héberger dans son intestin de nombreux bacilles d'Eberth. L'interdiction de fabriquer les fromages fit cesser cette poussée ; mais un an après la fabrication est reprise et se traduit par l'éclosion de nouveaux cas. Celle-ci détermina l'adoption de mesures draconiennes, devant lesquelles le porteur de germes décida de vendre son troupeau, ce qui mit fin à l'épidémie.

Ce fait rappelle celui qui a été recueilli par Hammes (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1er décembre 1942), où la mise en culture d'un fromage, responsable d'une série de 8 cas de fièvre typhoïde, révéla la présence de bacilles typhiques.

Une épidémie familiale a été attribuée par Carrieu, Mme Rambault, Leduc et Salinier (*Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier*, 4 juin 1943) à la dissémination de bacilles typhiques par une malade qui avait eu une dothiénentérie cinq ans auparavant.

Grenet, Mlle Gautheron et J. Tiret (*Soc. de pédiatrie*, 16 mars 1943) ont relaté, comme Tanon et Cambessédès l'an dernier, une épidémie qui s'est développée dans une colonie de vacances ; ils proposent que la vaccination préventive soit rendue obligatoire pour tous les enfants partant en colonies de vacances. Ce vœu a été adopté par la Société de pédiatrie.

Enfin, autre épidémie développée parmi les riverains d'un canal d'arrosage en dérivation de la Durance, après utilisation de l'eau pour la boisson ; Violle, qui rapporte cette épidémie (*Ac. de médecine*, 27 juillet 1943), demande instamment que la vaccination soit pratiquée systématiquement dans les pays où la fièvre typhoïde sévit à l'état endémique.

Une étude importante a été consacrée par Janbon et Chaptal (*Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 5 mars et 7 mai 1943) à la description clinique de l'encéphalite typhoïdique, dont ils décrivent des formes extra-pyramidales, des formes psychosiques, des formes à expression méningée, ces dernières comprenant des formes méningées pures, ou avec troubles psychiques, ou à type de coma méningé, ou avec signes neurologiques associés. De telles atteintes ont été observées surtout dans la deuxième enfance ; leur pronostic d'ensemble est favorable. En réalité, un syndrome méningé qui se produit au cours de la fièvre typhoïde ne comporte de gravité que par les manifestations encéphaliques qui l'accompagnent.

Une atteinte d'encéphalite extra-pyramidale compliquant également la fièvre typhoïde a fait l'objet, de la part de Janbon, Chaptal, Cazal et Andreani (*Id.*, 2 juillet 1943), d'une étude clinique et histologique complète : les lésions étaient prédominantes dans les noyaux gris centraux, surtout dans le pallidum et l'infundibulum ; elles étaient perceptibles également dans le cortex cérébral, le cervelet et le bulbe.

Giraud et Lantheaume ont également rapporté une observation d'encéphalite à forme myoclonique, intéressant d'abord la moitié droite de la face et le membre supérieur droit, puis la moitié gauche et le membre supérieur gauche. Mort précédée de phénomènes bulbaires (*Id.*, 2 juillet 1943).

Pasteur Vallery-Radot, Domart et Goury-Laffont (*Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 25 juin 1943) ont attiré l'attention sur le début anormal des fièvres typhoïdes actuellement observées : sur 15 cas observés depuis deux ans, 7 ont débuté brusquement par un frisson ou des frissons répétés, comme on l'observe dans la grippe, les pneumopathies ou les septicémies.

Contrairement à l'avis formulé par certains, aux yeux desquels le séro-diagnostic qualitatif de la fièvre typhoïde ne semble pas avoir d'intérêt pratique, Sédallian et A. Bertoye (*Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 13 avril 1943) estiment que cette méthode apporte une garantie de sécurité que ne présente pas la méthode initiale.

Leurs recherches, appliquées à 120 cas de fièvre typhoïde, leur ont montré que les agglutinines O apparaissent toujours à un moment quelconque de l'infection (elles ont été seules présentes dans 3 cas), pour disparaître au moment de la convalescence, quand surgissent les complications et avant les rechutes. Quant aux agglutinines H, elles n'ont qu'une valeur indicative ; elles ont été trouvées seules, chez des sujets dont la sérologie était positive aux salmonelloses.

Les toxines du bacille typhique ont été l'objet d'une présentation intéressante de H. Vincent (*Ac. des sciences*, 31 mai 1943) qui complète celle qu'il avait faite le 2 mars 1942. De ses recherches, il résulte que le bacille typhique sécrète deux toxines distinctes par leurs propriétés biologiques :

L'une est la *neurotoxine*, très labile, qui se fixe sur le système nerveux central et provoque l'ensemble des symptômes cérébraux que l'on observe dans la fièvre typhoïde : tuphos, délire, etc. ;

L'autre est *entérotrope* : plus stable que la précédente, elle amène rapidement la mort chez les animaux, avec les symptômes et les lésions superposables à ceux qu'on observe dans l'infection humaine : diarrhée, douleur abdominale, congestion de l'intestin grêle, plaques de Peyer rouges, tuméfiées, parfois ulcérées, etc. ; elle détermine également des lésions congestives importantes des capsules surrénales.

Ces deux toxines sont indépendantes l'une de l'autre, ainsi qu'en témoignent les essais de vaccination de l'animal ; la toxine entérotrope n'immunise pas, en effet, contre la neurotoxine.

C'est en s'appuyant sur ces notions qu'il avait mises en lumière que H. Vincent (*Ac. des sciences*, 20 septembre 1943) prépara un sérum antitoxique et antimicrobien contre la toxi-infection expérimentale typhoïdique. Un tel sérum a été expérimenté sur des cobayes soumis à la double intoxication (neurotoxine et entérotoxine), ainsi que sur des cobayes

inoculés à l'aide de races microbiennes hypervirulentes. Alors que les témoins de ces deux groupes succombent en dix à seize heures, les animaux traités par le sérum obtenu seize à dix-huit heures avant l'injection, pratiquée à dose mortelle, sont entièrement protégés. Si l'injection de sérum n'est pratiquée que deux heures avant l'inoculation, les animaux succombent dans 50 p. 100 des cas ; mais si le sérum est injecté à des doses plus élevées et répétées à trois ou quatre reprises à dix minutes d'intervalle, les cobayes survivent dans 90 p. 100 des cas. De tels résultats font bien augurer de l'application de cette sérothérapie à l'espèce humaine.

Les preuves de l'efficacité de la vaccination préventive ne se comptent plus; en voici des nouvelles mises en valeur par R. Froyez et Huguette Froyez-Rœderer à l'occasion des 79 cas de fièvre typhoïde ou de paratyphoïde observés par eux à l'hôpital civil de Berk-sur-Mer ; le sexe féminin fut le plus atteint : 57 femmes contre 22 hommes ; si on classe les malades par sexe, mais aussi par âge, on obtient : jusqu'à vingt et un ans, 32 malades du sexe féminin et 18 du sexe masculin ; à partir de vingt-deux ans : 25 femmes et seulement 4 hommes. Or, sur ces 4 hommes adultes, 3 n'avaient pas été vaccinés, car ils avaient été réformés ; un seul avait été vacciné : il présenta une paratyphoïde A (*Presse médicale*, 22 janvier 1944).

Signalons, à ce propos, les résultats obtenus par Melnotte et Pierquin (*Soc. de médecine de Nancy*, 10 mars 1943) dans une école d'infirmières à l'aide du vaccin triple associé, mis au point en 1941 par Ramon et Boivin : chez 72 élèves, on constata son innocuité parfaite : son efficacité est attestée par les contrôles sérologiques.

Infection colibacillaire.

L'étude des colibacilles en qualité de germes saprophytes et pathogènes a fait l'objet d'une étude d'ensemble de la part de Boivin et Mlle Corre (*Presse médicale*, 5 juin 1943), qui résument les résultats de leurs recherches présentés l'an dernier en plusieurs communications (*Académie de médecine*, 2 et 16 mars 1943) et analysés dans notre revue annuelle de 1943.

Une note de Barbary (*Ac. de médecine*, 6 juillet 1943) signale la production de véritables épidémies de colibacillose dues à l'utilisation des engrais humains dans la culture maraîchère.

H. Vincent a attiré l'attention sur les localisations nerveuses que détermine la neurotoxine colibacillaire (*Ac. de médecine*, 26 octobre 1943), se traduisant par des lésions de myélite et d'encéphalite ; très commune chez les lapins inoculés, la myélite est beaucoup plus rare chez l'homme. Quant à l'encéphalite, rare chez l'animal, elle s'observe assez fréquemment chez l'homme, qui, au cours d'infections colibacillaires, présente des troubles mentaux de types variés, justiciables d'un traitement sérothérapique énergique, antitoxique et antimicrobien.

Dans une autre communication (*Ac. de médecine*, 7 décembre 1943), H. Vincent estime que les nombreuses variations présentées par certains caractères du colibacille aux points de vue cultural, biochimique, antigénique, ne lui sont pas spéciales ; d'autres germes (typhique, paratyphiques, cholérique, etc.) se fout remarquer par des particularités analogues. Mais cette diversité antigénique ne posséderait aucune relation avec l'immuuité, si bien que la réaction positive ou négative d'agglutination ou de précipitation ne représenterait aucune signification d'immunité. A côté de ses variétés secondaires, le colibacille présente donc des caractères fondamentaux, pathogènes, toxigènes et immunigènes, qui lui confèrent sa véritable spécificité.

D'après Boivin et Lehoult (*Soc. de biologie*, 11 décembre 1943), il existe un très grand nombre de colibacilles qui se distinguent entre eux par la spécificité de leur antigène somatique ou de l'haptène glucidique. L'existence de ces types sérologiquement distincts trouve son explication dans la diversité de constitution chimique des haptènes colibacillaires.

Fièvres éruptives.

Les complications nerveuses de la *rougeole* continuent à attirer l'attention. C'est ainsi que Christiaens et Balezeaux (*Soc. de médecine du Nord*, 29 janvier 1943) relatent une épidémie observée en Périgord, où en quelques semaines se sont produits 3 cas de formes apoplectiques, 1 cas de myélite transverse, 1 cas d'accès de manie avec confusion mentale. L'action du sérum de convalescent a paru nette dans 2 cas. A ce propos, Huriez suggère l'idée de tenter, dans l'encéphalite morbilleuse, la sulfamidothérapie, qui aurait donné des résultats favorables en certaines encéphalomyélites aiguës.

De leur côté, Janbon, Chaptal, Andreani et Latour (*Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 2 juillet 1943) ont observé un cas de myélite aiguë survenue six jours après l'éruption, sous forme de paraplégie flasque, avec troubles sphinctériens, puis une sciatique radiculaire bilatérale avec albuminose rachidienne ayant débuté le douzième jour après le début de la rougeole. Ces deux atteintes ont guéri.

C'est encore un cas de méningo-encéphalite que de Lavergne et Helluy (*Soc. de méd. de Nancy*, 10 mars 1943) ont constaté dans les premiers jours d'une *scarlatine* banale : fièvre, signes méningés intenses, troubles réflexes et de la sensibilité. Guérison en quelques jours sans séquelles.

Signalons ici une étude clinique, épidémiologique, thérapeutique et prophylactique de Werner Schultz (*Der Offentl. Gesundheitsdienst*, 8 avril 1943), qui rend compte de ses observations personnelles sur la scarlatine qui a régné à Berlin au cours des années dernières.

Il semble que la vaccination préventive contre la scarlatine soit, en Autriche, entrée dans la pratique courante, si l'on en juge par l'étude que Zechner lui a consacrée (*Wiener Med. Woch.*, 28 novembre 1942) ; c'est ainsi qu'il conseille de vacciner (vaccin de Gubritschewsky, ou bien vaccin « à adsorbat ») les enfants faisant partie de l'entourage d'un malade, au cas où on aurait lieu de redouter un essaimage.

La *varicelle* a suscité peu de travaux. Retenons le fait intéressant, rapporté par Decaninck (*Soc. médicale et anatomo-clinique de Lille*, 7 juillet 1942), concernant une méningite varicelleuse qui a fait une éclosion trois jours avant l'éruption d'une varicelle.

Paillard (*Soc. des sc. méd. de Clermont-Ferrand*, 28 mars 1943) a observé une néphrite varicelleuse aiguë, avec œdème, survenue au cours de la convalescence d'une varicelle et déclenchée sans doute par une angine déclarée au dix-huitième jour de l'infection.

Ramon, P. Boquet et Richou (*Ac. des sciences*, 8 juin 1943) ont poursuivi leurs recherches sur le virus de la *vaccine* que l'action du formol et de la chaleur ont transformé en anavirus. L'injection de cet anavirus au cheval provoque l'élaboration d'anticorps antivirulents ; ces propriétés anti-infectieuses apparaissent d'une façon très précoce puisque, cinq jours après la première injection d'anavirus, le sérum recueilli à cette époque neutralise en effet une quantité notable de virus.

Diphtérie.

Les recherches sur la diphtérie continuent à apporter les résultats dont l'intérêt n'est pas négligeable.

Voici un cas de paralysie post-diphtérique de la VIIIe paire (troubles vertigineux et baisse rapide de l'audition observée par Viela (*Soc. d'oto-neuro-ophtalmologie de Toulouse*, 12 janvier 1943) ; puis une paralysie unilatérale et isolée du grand hypoglosse de même origine rapportée par Minet, Warembourg et Linquette (*Soc. de méd. du Nord*, 26 février 1943) ; puis des paralysies atypiques (paralysie du voile et de l'accommodation, quadriplégie flasque, atrophie du type Aran-Duchenne, etc.) avec accidents sériques s'étant traduits par la formation d'un double foyer pulmonaire œdémo-congestif. Dubarry et Moulies, qui rapportent cette observation, concluent à une neuronite périphérique diphtérique avec artériognosie.

Boucomont et Sarran l'ont observée chez un enfant de cinq ans porteur d'une polyradiculonévrite ascendante, dont le tableau clinique rappelait le syndrome de Guillain-Barré.

La dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien observée dans la polynévrite diphtérique est assez fréquente. D'après Janbon, Chaptal, Cazal et Andreaui (*Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 5 février 1943), ce phénomène ne semble accompagner que les paralysies tardives ; elles font défaut dans la paralysie du voile précoce. Cette différence tient sans doute à ce fait que cette dernière est, en réalité, une névrite par propagation locale de la toxine, alors que les paralysies extensives tardives reconnaissent pour cause la diffusion de la toxine par voie sanguine.

Le traitement des syndromes diphtériques malins a fait l'objet de plusieurs travaux intéressants :

Grenet, Mlle Gautheron et J. Tiret (*Soc. de pédiatrie*, 16 janvier 1943) ont rapporté deux observations de syndromes malins secondaires qui ont été guéris par des injections à hautes doses d'acétate de désoxycorticostérone (20 et 25 milligrammes par jour). Mais ils soulignent l'échec complet auquel on se heurte dans les diphtéries malignes d'emblée.

Sur 13 cas ainsi traités dès l'apparition du syndrome malin secondaire, par Marquézy, Mlle Labbé et Ch. Bach (*Id.*, 16 février 1943), 9 se sont terminés par la guérison ; dans les 4 cas terminés par la mort, la sérothérapie avait été tardive (4e ou 5e jour). Dans 3 autres cas, non traités par la cortine, la sérothérapie avait été précoce, mais ils se sont terminés par la mort.

De leur côté, Giraud, Senez et Marcorelles (*Soc. de pédiatrie*, 15 juin 1943) ont guéri par la sérothérapie intensive associée aux injections de strychnine et de désoxycorticostérone un enfant présentant un syndrome malin secondaire avec azotémie et graves troubles myocardiques révélés par des tracés électrocardiographiques successifs. Ils estiment cependant que l'évolution favorable est rare quand l'azotémie dépasse 1 gramme et s'il existe des atypies majeures de l'électrocardiogramme.

Giraud avait d'ailleurs (*Soc. de médecine de Marseille*, 10 février 1943) étudié le traitement de l'angine diphtérique commune, du syndrome malin secondaire et du syndrome tardif.

Entre les mains de Poinso, Desanti, Heurtemotte et Payan (*Soc. de médecine de Marseille*, 23 juin 1943), la sérothérapie massive, la strychnothérapie, la cortine, l'ouabaïne n'ont pas empêché le décès de se produire le douzième jour d'une diphtérie apparue chez une fillette de trois ans, atteinte préalablement d'un syndrome cardio-hépatique ; les électrocardiogrammes révélaient une dissociation auriculo-ventriculaire à 2/1.

La diphtérie des plaies est assez rare ; cependant Zikowsky (*Mediz. Klinik*, 15 janvier 1943) en a constaté 305 cas depuis novembre 1941, dans un hôpital militaire. Dans un certain nombre de cas, elle se manifeste avec inflammation séreuse, en d'autres, l'inflammation est nécrotico-fibrineuse avec dépôt grisâtre entre les granulations. A la sérothérapie antidiphtérique, qui a raison de ces lésions, on associe parfois du sérum antistreptococcique.

L'auteur a utilisé également une solution de sulfamide (marfanil à 2 p. 100) qu'on pulvérise sur la plaie toutes les deux ou trois heures ; en certaines atteintes, il a fait appel aux rayons ultra-violets et à un régime riche en vitamines.

Bonne étude d'Andrieu, Averseng, Mme Alie et Mlle Delprat (*Soc. de méd., chir. et pharm. de Toulouse*, juillet 1943) sur la classification des bacilles diphtériques établie par Anderson en *gravis*, *mitis* et *intermedius*. Les souches qu'ils ont isolées entrent dans cette classification dans la proportion de 50 p. 100. Parmi celles-ci, il y a prédominance nette du type *gravis* (8 p. 100), qui a été rencontré chez des sujets immunisés, donnant des diphtéries sévères, et chez des sujets en cours de vaccination, donnant des diphtéries bénignes.

Les auteurs ont ensuite expérimenté la valeur du milieu de Clauberg pour le diagnostic de la diphtérie ; ils concluent que ce milieu favorise la pousse du bacille diphtérique, permet aussi celle du bacille d'Hoffmann et empêche celle des saprophytes de la gorge et des fosses nasales ; mais le milieu déforme le bacille diphtérique, rendant ainsi impossible tout contrôle microscopique direct. De plus, ce milieu ne permet pas d'identifier, par l'aspect des colonies, les types d'Anderson. Le milieu de Clauberg peut cependant rendre des services au point de vue du diagnostic, surtout quand il s'agit d'examiner les collectivités, en raison des facilités qu'il apporte au travail bactériologique.

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude du diagnostic rapide de la diphtérie :

On connaît, à cet égard, les méthodes de Folger (1902) et de Mauzullo (1938), qui donnent des résultats très rapides, en quelques heures, voire même parfois en quelques minutes. H. Galerne (*Thèse de Montpellier*, 1943) en a fait ressortir l'intérêt, surtout pour le praticien qui exerce à la campagne.

Welsch et Demelenne-Jaminon (*Revue belge des sc. médicales*, janvier 1943) ont fait une étude comparative de ces procédés qui, d'après eux, ne donnent pas pleine sécurité. Legros (*Id.*) a cherché à associer les deux méthodes en incorporant à l'écouvillon destiné au prélèvement un milieu nutritif au tellurite de potassium et en ajoutant au milieu de l'amide nicotinique, agissant en qualité de facteur de croissance des bactéries. Par ce procédé, on peut obtenir en quatre heures un diagnostic quasi certain ; le seul inconvénient est la nécessité d'avoir un laboratoire à proximité, le temps entre le prélèvement et la mise à l'étuve devant être très court.

Divers traitements ont été préconisés pour avoir raison des bacilles diphtériques hébergés par les porteurs de germes.

Voici tout d'abord le procédé de J. Leroux (*Presse médicale*, 19 juin 1943), qui les traite par aérosols de sulfapyridine. Résultat : disparition des germes après quatre jours de traitement dans 79 p. 100 des cas ; après deux fois quatre jours : 15 p. 100 ; après trois fois quatre jours : 3 p. 100.

L. Fabre (*Presse médicale*, 17 juillet 1943) estime que seule l'action sur le méat moyen de liquides antiseptiques et vaso-constricteurs permet d'obtenir le but cherché ; il la réalise par injection sous pression de semblables liquides (huile goménolée, adrénaline et novarsénobenzol) dans le méat moyen : une injection intraméatique bilatérale pendant quatre jours consécutifs. Repos pendant quatre jours. Si le

prélèvement est négatif, en faire un nouveau huit jours plus tard. Si l'un des deux précédents est positif, recommencer une nouvelle série d'injections jusqu'à ce que deux prélèvements successifs soient négatifs. Sur 24 cas, la durée moyenne du traitement a été de quatre semaines chez 12 d'entre eux, porteurs depuis plusieurs mois ; les 12 autres (porteurs depuis moins d'un mois) ont été stérilisés en une seule série d'injections, à savoir en deux semaines.

Enfin Piquet et Duflot (*Presse médicale*, 2 octobre 1943) estiment que la désinfection chimique est irréalisable parce que les germes subsistent dans les cryptes amygdaliennes, où ils sont inattaquables ; il n'en est pas de même de l'amygdalectomie, qui a été employée surtout à l'étranger. Entre leurs mains, les résultats ont été très satisfaisants ; huit à dix jours après l'opération, les bacilles disparaissent; on note cependant parfois des échecs, dont la cause n'est pas toujours facile à préciser.

Malgré les preuves incontestables, fournies en France et à l'étranger, de la haute efficacité de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, cette méthode d'immunisation fait encore l'objet de critiques. C'est pour réagir contre ces dernières, le plus souvent injustifiées, que Sohier (*Journal de médecine de Lyon*, juin 1943) verse au débat les observations qu'il a recueillies pendant plusieurs années dans un service de contagieux appartenant à une collectivité immunisée par le vaccin associé triple antidiphtérique, antitétanique, antityphoparatyphoïdique. Il en ressort qu'un seul cas de diphtérie véritable a été constaté dans ces conditions, et encore le cas est-il discutable. Parfois ont été observées des angines ressemblant à la diphtérie, mais la recherche de l'immunité des malades (Schick ou présence de l'antitoxine) a démontré qu'ils étaient immunisés ; parmi elles, il faut compter des angines diverses avec présence de bacilles de Lœffler (porteurs de germes) et n'ayant rien de commun avec la diphtérie ; on ne saurait assurément les considérer comme des échecs de la vaccination. D'une façon générale, l'efficacité des vaccins associés est plus marquée que celle du vaccin simple. Enfin Sohier insiste sur la nécessité d'avoir recours systématiquement aux injections de rappel à des intervalles assez rapprochés et à l'occasion de toute menace épidémique, car, chez certains sujets, le taux d'antitoxine baisse parfois rapidement en un an ou deux.

Rappelons avec Ramon que la découverte de l'anatoxine diphtérique date de vingt ans. A l'occasion de cet anniversaire, Ramon (*Ac. de médecine*, 7 décembre, et *Presse médicale*, 11 décembre 1943) a fait revivre toutes les étapes parcourues depuis lors par la vaccination antidiphtérique ; toutes se traduisent d'ailleurs en définitive par l'efficacité de la méthode, reconnue aussi bien à l'étranger qu'en France ; il est clair que les résultats obtenus concernant la réduction considérable de la morbidité et de la mortalité entraînent la conviction de voir disparaître un jour la diphtérie comme a disparu la variole par la pratique systématique, généralisée sinon obligatoire, de cette méthode de prophylaxie.

Rappelons également qu'il y a cinquante ans E. Roux, L. Martin et Chaillou faisaient la première application du sérum antidiphtérique au traitement de la diphtérie humaine ; les résultats étaient tels que cette sérothérapie entra rapidement dans la pratique. Ramon (*Ac. de médecine*, 8 février 1943) fait ressortir à ce propos les progrès accomplis depuis vingt ans dans l'immunisation du cheval par l'anatoxine additionnée de substances stimulantes et dans l'obtention d'un sérum de valeur antitoxique élevée, que la méthode de la floculation permet d'apprécier. Le système de l'injection précoce unique et relativement massive de sérum, associée à l'anatoxithérapie, permet une nouvelle réduction de la mortalité diphtérique.

Poliomyélite.

Une épidémie de poliomyélite assez importante s'est développée, au cours de l'année 1943, dans le centre de la France, dont elle a d'ailleurs dépassé parfois les limites à la faveur du déplacement de sujets atteints très légèrement, dont l'affection était restée méconnue. Elle a causé une certaine émotion et motivé certaines mesures d'ordre thérapeutique et prophylactique qui n'ont pas recueilli l'assentiment général, si l'on en juge par les opinions exprimées en divers journaux médicaux.

C'est ainsi que P. Lépine (*Presse médicale*, 9 octobre 1943) fait le procès de la sérothérapie antipoliomyélitique : l'opinion est unanime, déclare-t-il, sur l'inefficacité absolue du sérum de convalescents administré au singe à la période des paralysies ou à la fin de la période d'incubation ; l'efficacité apparaît comme très réduite dans le traitement de la poliomyélite humaine, qu'on utilise le sérum de convalescents ou le sérum d'animaux immunisés. Aux yeux de P. Lépine, « ni la théorie, ni l'expérimentation, ni la clinique ne permettent d'attribuer à la sérothérapie une action favorable sur l'évolution de la paralysie infantile ». C'est d'ailleurs à des conclusions analogues que s'arrêtait récemment Pache (*Revue méd. de la Suisse romande*, 23 mai 1942), à propos de l'épidémie qui sévit à Yverdon en 1941.

En ce qui concerne la prophylaxie, on a préconisé, dans les pays d'outre-mer surtout, l'emploi d'instillations nasales pour s'opposer à la pénétration des virus par les voies aériennes supérieures. Or P. Lépine et J. Levaditi (*Ac. de médecine*, 19 octobre 1943, et *Paris médical*, 30 octobre 1943) ont rappelé que la voie nasale n'est pas à coup sûr la voie de pénétration exclusive du virus (on sait, en effet, qu'elle peut se propager par la voie digestive) ; dès lors, la protection de la muqueuse nasale ne saurait constituer un moyen de prophylaxie absolu.

Au demeurant, les procédés qui ont été prônés pour assurer cette protection semblent bien n'avoir qu'une valeur relative : c'est ainsi que le mélange d'acide picrique et d'alun de soude proposé par Armstrong et Harrison, et réalisant une sorte de tannage de la muqueuse, ne donne pas toujours satisfaction ; il en est encore de même du sulfate de zinc, dont l'application sur la muqueuse est douloureuse et peut entraîner une céphalée de plusieurs mois, ainsi qu'une anosmie durable.

Si bien qu'à part les mesures d'isolement on semble quelque peu désarmé pour empêcher une épidémie de s'étendre ; si l'on en croit Pache (*Loc. cit.*), une vigilance avisée, fondée sur une bonne éducation clinique, en permettant de dépister les atteintes des plus frustes aux plus classiques et de pratiquer ainsi l'isolement nécessaire, permet d'assurer la meilleure prophylaxie.

Infection méningococcique.

La méningite cérébro-spinale paraît être en sommeil ; d'où le peu de travaux la concernant.

Notons la production d'une orchi-épididymite au cours de cette infection ; Bonhoure, qui la signale, l'attribue non à des accidents sériques, mais à une complication de nature méningococcique (*Soc. de méd., chir. et pharm. de Toulouse*, mai 1943).

Riser, Gayrat et Laval signalent 2 cas graves chez lesquels seule la sulfamidothérapie rachidienne a eu raison de l'infection (*Soc. d'oto-neuro-ophtalmologie de Toulouse*, 12 janvier 1943). Un cas d'agranulocytose mortelle a été observé par Milhit, Fouquet et Mlle Saulnier (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 juillet 1943) dans une atteinte de méningite

cérébro-spinale particulièrement sulfamido-résistante ; une telle intoxication a été rapportée à l'importance des doses utilisées et à la prolongation excessive du traitement.

La prophylaxie de la méningite cérébro-spinale par le traitement des porteurs de germes par les sulfamides a été mise au point par Cambessédès et Boyer (*Paris médical*, 30 juin 1943). Ces produits sont employés soit en ingestion, soit par application locale dans le rhino-pharynx ; l'ingestion de 3 grammes par jour pendant les trois premiers jours, puis de 2 grammes pendant les deux jours suivants et de 1 gramme durant les trois derniers jours entraîne la disparition du méningocoque dans 97,5 p. 100 des cas. Les auteurs indiquent ensuite la conduite à tenir suivant la nature et l'intimité du contact des sujets sains avec des malades ; à savoir : sulfamido-prévention nasale si les risques de contamination sont minimes, à la fois nasale et buccale s'ils sont importants. Deux écueils à redouter cependant : le réveil des germes après un tel traitement, puis la création d'une sulfamido-résistance relative.

Infection pneumococcique.

De multiples observations parues depuis l'entrée en scène de la sulfamidothérapie ont montré l'efficacité de la méthode dans la plupart des localisations pneumococciques ; seule, la localisation méningée lui résiste parfois, si bien que la mortalité engendrée par cette dernière reste encore assez élevée ; les causes de ces échecs restent généralement inexpliquées. D'où l'intérêt de l'observation rapportée par Cottet, Boulenger et Courjaret (*Gazette des hôpitaux*, 1er août 1943), dont le malade présenta tout d'abord, sous l'influence de la sulfamidothérapie, une amélioration marquée avec apyrexie et éclaircissement du liquide céphalo-rachidien. Mais, quelques jours plus tard, la fièvre reprend et le liquide céphalo-rachidien se trouble à nouveau ; malgré un traitement énergique (sulfamide et antisérum), la mort survient. A l'autopsie, lésions discrètes de méningite basilaire, mais énorme ventriculo-épendymite suppurée, intéressant les ventricules latéraux, le troisième et le quatrième ventricule. Il est difficile, assurément, de comprendre comment la sulfamidothérapie a eu raison des lésions méningées et laissé évoluer la ventriculite.

R. Martin, Sureau, Bourcart et Babouot (*Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 22 octobre 1943) avaient appliqué à une enfant de cinq ans, atteinte de méningite à pneumocoques, le traitement sulfamide au 1162 F, au 693 et au sulfathiazol ; au bout de trois semaines, le liquide céphalo-rachidien était toujours aussi purulent et contenait encore des pneumocoques; des phénomènes d'intolérance empêchèrent d'intensifier cette thérapeutique. Devant cet échec, les auteurs utilisèrent un nouveau produit : la sulfapyrimidine, qui fut mieux tolérée et put être administrée à des doses énormes. Guérison en quelques jours. Cette observation a été le point de départ d'un travail d'ensemble des mêmes auteurs (*Paris médical*, 20 octobre 1943) sur le pronostic et le traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides.

Enfin signalons un cas curieux de Riser, Gayrat et Ruffie (*Presse médicale*, 17 juillet 1943), dont le malade, après une méningite de même nature rendue rapidement amicrobienne par la sulfamidothérapie, présenta une période de dérèglement végétatif intense avec soif ardente, suivie de polydipsie et polyurie, boulimie, amaigrissement considérable (1 kilogramme par jour); ces symptômes, qui relèvent sans doute d'une atteinte des centres végétatifs supérieurs, commandée par une encéphalite infectieuse limitée, sont tous rentrés dans l'ordre au bout de quatre-vingts jours.

Infection staphylococcique.

Timbal (*Soc. de méd., chir. et pharm. de Toulouse*, mai 1943) a étudié les septicémies staphylococciques chez l'enfant, relevant d'une infection cutanée, ou d'un foyer osseux ou articulaire, ou encore d'une cause impossible à préciser.

Après avoir fait l'exposé des formes cliniques, aiguës, subaiguës, chroniques, l'auteur aborde la question thérapeutique, commandée par deux principes : accroître la résistance organique par les transfusions sanguines, les médications de choc, etc., et agir sur le germe infectant par la vaccinothérapie, l'anatoxithérapie et la chimiothérapie. Il donne la préférence à l'anatoxinothérapie staphylococcique, mais sans exclure le traitement chirurgical, qui peut intervenir efficacement pour supprimer le foyer, point de départ de l'infection, ou pour évacuer les collections métastatiques.

Ces septicémies staphylococciques peuvent se déclencher sous des influences auxquelles on ne songe guère ; tel le cas de Flandin (*Soc. méd. des hôpitaux*, 3 novembre 1943), qui rapporte l'histoire d'un jeune homme qui avait reçu une injection de propidon pour un furoncle banal de la région sacrée ; cette injection détermina la production d'une septicémie staphylococcique avec hépatonéphrite et phénomènes méningés.

Parmi les divers aspects cliniques suivant lesquels se manifestent les staphylococcies, il faut compter avec les formes « neurologiques », que Paillas a groupées sous trois chefs : syndromes médullo-radiculaires, encéphaliques et méningés. L'étude qu'il présente (*Paris médical*, 20 juin 1943) concerne les paraplégies qui sont symptomatiques de spondylites, d'épidurites et de myélites. L'évolution de ces paraplégies varie avec leur origine, mais leur pronostic est toujours sérieux. Le plus souvent mortelles quand elles sont dues à une atteinte directe de la moelle, elles peuvent guérir s'il s'agit seulement d'une infection rachidienne ou épidurale ; mais les séquelles sont pour ainsi dire la règle.

La thérapeutique iodo-sulfamidée s'est vu attribuer de nouveaux succès chez les malades de Truffert (*Ac. de chirurgie*, 17 mars et 7 avril 1943), Pervès et Pirot (*Id.*, 7 avril 1943), Huet et Huguier (*Id.*, 14 avril 1943).

Infection mélitococcique.

L'infection mélitococcique fait toujours parler d'elle. M. Perrin (*Ac. de médecine*, 8 juin 1943) insiste sur le nombre et la qualité des brucelloses de première invasion dans l'est de la France ; il montre qu'elles se présentent sous des syndromes très divers, un tel polymorphisme étant ainsi de nature à attirer constamment l'attention sur cette infection.

Lisbonne, Janbon, Roman et Quatrefages (*Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 5 mars 1943, et *Ac. de médecine*, 11 mai 1943) ont isolé, en dehors de la bronchite légère que l'on constate parfois au cours de la mélitococcie, une forme bronchique de cette infection ; celle-ci se présente avec des poussées de bronchite intense généralisée, avec quelques foyers mobiles et fugaces d'alvéolite, accompagnés de poussées fébriles. Ils ont pu mettre en évidence *Brucella melitensis* dans les crachats par inoculation de ces derniers au cobaye ; les résultats ne sont positifs que dans les périodes évolutives.

Rimbaud, Serre et Vedel (*Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 7 mai 1943) ont décrit un type clinique caractérisé par une hépatonéphrite à forme hématurique ; dans une autre publication, ils ont rapporté un cas de mal de Pott mélitococcique compliqué de méningo-myélite avec syndrome de blocage (*Id.*, 2 juillet 1943) ; ils sont revenus sur la question en faisant ressortir les analogies cliniques et radiologiques

avec la tuberculose vertébrale ; la guérison s'obtient sans ankylose par le traitement anti-infectieux (*Ac. de médecine*, 23 novembre 1943). Enfin, les mêmes auteurs ont constaté, au cours d'une mélitococcie à forme articulaire et hépatique, un érythème noueux typique survenu en dehors de toute évolution tuberculeuse.

Leptospirose.

On se rappelle sans doute l'excellente revue que Mollaret a consacrée l'an dernier (*Paris médical*, 20 avril 1943) à la leptospirose grippo-typhosique, nouvelle venue en France ; von Hössling et Jusatz l'avaient observée chez des soldats de l'armée d'occupation qui s'étaient baignés dans la Charente. Depuis lors, toute une série d'observations recueillies en plusieurs régions de notre territoire, plus particulièrement en Touraine et dans les départements limitrophes de la capitale, ont démontré que les atteintes rapportées au cours de 1942 (voy. la *Revue annuelle* du 10 juin 1943) ne sont pas restées isolées, et que cette leptospirose, décrite antérieurement en Silésie, en Russie, en Italie septentrionale, en Bohême, en Hollande, a pris pied sur le sol français, peut-être d'ailleurs à la faveur des événements de guerre.

Voici un nouveau cas observé par Brunel et Mme Kolochine-Erber (*Soc. méd. des hôpitaux*, 22 octobre 1943), qui fut pris tout d'abord pour une spirochétose à *Leptosp. ictero-hemorragiæ* à forme anictérique. Mais les réactions d'agglutination et de lyse des leptospires montrèrent que c'était *L. grippo-typhosa* qui était en cause.

Puis Benoist, Mme Kolochine-Erber, Jourdy, Sclafer et Louin (*Id.*, 5 novembre 1943) ont relevé un syndrome méningo-rénal apparu chez un adolescent quinze jours après un bain dans un étang de Seine-et-Marne ; même diagnostic fondé sur l'agglutination.

Perrault, Vignalon et Sors (*Id.*, 12 novembre 1943) ont décrit également un fait du même ordre, mais dont le tableau clinique s'était montré assez peu caractéristique, surtout en raison de la présence d'un ictère catarrhal, qui ne s'observe guère, dans le domaine des leptospiroses, que dans la spirochétose ictéro-hémorragique.

Autre atteinte recueillie par Célice, Mlle Rogier et Chadoutaud (*Id.*, 16 décembre 1943) chez un jeune homme à la suite de bains dans l'Yvette ; elle s'est traduite par trois épisodes méningés successifs, sans réaction du liquide céphalo-rachidien. Le diagnostic établi par le laboratoire s'est montré délicat en raison de la notion de l'ambiance épidémique créée par la poliomyélite.

Un autre cas a été signalé par Boquien et Kerneis (*Id.*, 21 janvier 1944) chez une jeune femme contaminée au cours de bains dans la Sèvre nantaise et ayant présenté un état fébrile, méningé, sans altération du liquide céphalo-rachidien.

C'est dans la région de Narbonne, après un bain dans un canal voisin du lac de Sigean, que s'est contaminé le malade observé par Sohier, Hinschberger et Roulin (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 14 déc. 1943).

Signalons une bonne mise au point de l'aspect clinique par P. Vermenonze (*Revue de pathologie comparée*, janv. 1944).

Peut-être convient-il de rapprocher de cette leptospirose une maladie nouvelle analogue à cette dernière, et qui aurait sévi sur les troupes allemandes de Laponie. D'après Stühlfauth, qui la décrit (*Deutsche Mediz. Woch.*, 11 et 23 juin 1943), le diagnostic se pose entre la grippe, la fièvre de Volhynie, la néphrite de guerre, enfin la fièvre des marais à forme anictérique ; mais celle-ci ne présente pas de troubles rénaux graves, comme dans les cas observés par l'auteur. Ce dernier estime qu'il doit s'agir d'une leptospirose, mais avoue ne pouvoir en apporter aucune preuve ; les recherches sérologiques et les inoculations du sang des malades sont, en effet, restées négatives.

Typhus exanthématique.

Il n'est pas douteux que le typhus exanthématique doit évoluer avec assez d'aisance, particulièrement dans les nations où l'on se bat, et où les conditions d'hygiène corporelle et alimentaire sont précaires ; mais on n'en parle pas. Il n'empêche que Tanon, Cambessédès et J. Boyer (*Ac. de médecine*, 2 novembre 1943) ont relaté l'histoire de quelques rares atteintes observées à Paris même, mais qui, grâce aux mesures prises, sont restées sans suite. Le dépistage a été pratiqué dans une prison, avec le plus grand succès, grâce au procédé que L.-C. Brumpt a fait connaître (*Soc. de path. comparée*, 8 décembre 1942, et *Soc. de pathologie exotique*, 13 janvier 1943) ; il s'agit de son procédé général qu'il a désigné sous le nom d'*hémodiagnostic*, et qu'il a appliqué à la recherche de l'agglutination du *Proteus X 19*, pratiquée au lit du malade ; cette méthode permet ainsi le dépistage des formes frustes, le contrôle des déclarations et le diagnostic *post mortem* ; d'où la possibilité d'une application immédiate des mesures prophylactiques, trop souvent exécutées « à l'aveugle ».

Signalons ici un travail d'Eyer (*Deutsche Militär Artz.*, mai 1942) sur l'épidémiologie du typhus, où il insiste sur la longue conservation des rickettsies dans les déjections du pou, impliquant la possibilité d'une contamination par le milieu extérieur, où le virus doit donc être détruit. Cette destruction doit, surtout en temps d'épidémie, être associée à l'épouillage.

Giroud (*Soc. de path. exotique*, 10 mars 1943) a étudié les réactions d'hypersensibilité cutanée à l'antigène tué, en tant que test clinique de l'immunité chez les anciens typhiques et les sujets vaccinés. Il spécifie l'importance de la réaction chez les sujets vaccinés non prémunis, chez les sujets non vaccinés et prémunis, etc., et se sert des renseignements ainsi recueillis pour apprécier le degré d'immunité et motiver, suivant le cas, la nécessité de vacciner ou non, comme aussi de revacciner.

D'après Giroud et Mme Giroud (*Id.*, 13 octobre 1943), il n'existe aucun parallélisme entre les résultats donnés par le test de séro-protection et l'agglutination des rickettsies ; les tests de séro-protection et la réaction d'hypersensibilité donnent des résultats positifs de longues années après l'infestation, alors que l'agglutination ne donne que des résultats transitoires.

Une mise au point de toutes les questions concernant les rickettsioses a fait l'objet de rapports du plus haut intérêt qui ont été présentés à la séance solennelle annuelle de la Société de pathologie comparée du 8 décembre 1942 (voy. *Revue de pathologie comparée*, mars et avril 1943).

Un premier rapport a été présenté par Lavier sur les rickettsioses en médecine humaine, comprenant les fièvres typho-exanthématiques avec les trois groupes : typhus historique et typhus murin, fièvre boutonneuse, fièvre fluviale du Japon, dont se rapproche assez étroitement le typhus tropical ; puis les rickettsioses non typho-exanthématiques, comprenant la fièvre des tranchées ou fièvre des cinq jours, la fièvre du Queensland, enfin le trachome.

G. Donatien a lu un autre rapport sur les rickettsioses animales.

Giroud a exposé la question de l'immunisation contre le typhus exanthématique, comprenant l'immunisation passive, puis la vaccination par virus vivant, les vaccinations avec

virus tués, obtenus par cultures *in vitro*, cultures dans l'œuf de poule fécondé, dans le poumon de souris, dans le poumon du lapin. Il fait connaître la technique de la fabrication du vaccin formolé, tel qu'il l'a conçu, de son emploi, ainsi que le comportement des vaccinés en foyer infecté.

Enfin L.-C. Brumpt a exposé le diagnostic du typhus exanthématique, diagnostic clinique et diagnostic de laboratoire avec ses différentes modalités, dont l'hémodiagnostic, qu'il a imaginé.

Signalons, en terminant, le résultat des observations faites par Lemaire (*Soc. de path. exotique*, 12 mai 1943), qui a procédé en Algérie, à l'aide du vaccin de G. Blanc, à la vaccination massive d'un foyer épidémique développé à La Casbah : il a vacciné (une seule injection) 35 000 individus (soit 70 p. 100 de la population musulmane), qui ont contracté le typhus dans la proportion de 3,5 p. 1 000, alors que, chez les non-vaccinés, la proportion a été huit fois plus élevée ; la mortalité s'est montrée cinq fois plus forte chez les non-vaccinés que chez les vaccinés. Lemaire ajoute que ce vaccin (virus murin vivant) se conserve indéfiniment quand il est maintenu sous vide à l'état sec, suivant la technique de G. Blanc.

LA PÉNICILLINE ET SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PAR

René MARTIN et Bernard SUREAU

La chimiothérapie antibactérienne, qui grâce aux sulfamides est entrée dans la pratique courante en 1935 à la suite des travaux de Domagk, Mietzsch et Klarer en Allemagne, de Jacques Tréfouel, Mme Tréfouel, Nitti et Bovet en France, vient de s'enrichir d'un nouveau groupe de substances fort intéressantes extraites des moisissures, parmi lesquelles une mérite de retenir tout particulièrement l'attention : la pénicilline.

La découverte de ce produit est le résultat de longues recherches qui avaient comme idée directrice de traiter, à l'exemple de la nature, des affections bactériennes par des extraits d'autres micro-organismes ; on savait, par exemple, que le champignon des bois (*Sparassis ramosa*) produit un antiseptique phénolique, le sparassol, ayant pour effet d'éloigner un concurrent, l'éponge domestique (*Merulis lacrimans*). Depuis une vingtaine d'années, des recherches systématiques ont permis de connaître un certain nombre de substances antimicrobiennes, élaborées par des bactéries ou des moisissures ; certaines même ont une structure chimique parfaitement définie.

Ce n'est pas le cas de la pénicilline, que nous aurons seule en vue dans cet article.

***

Au cours des recherches sur les germes des voies respiratoires, Fleming, en 1929, contamine accidentellement un de ses milieux de culture par une moisissure voisine de celle du fromage, le *Penicillium notatum*. Il observe que, dans une large zone autour de la colonie de pénicillium, la plupart des microbes Gram positifs que l'on isole couramment des voies respiratoires ont disparu. Ayant isolé cette souche, il la cultive et constate que le milieu de culture (milieu peptoné) jaunit peu à peu ; un tel milieu sur lequel s'est développée la moisissure est doué d'un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de nombreux microbes, en particulier du staphylocoque, du pneumocoque, du gonocoque et du méningocoque. Par contre, ce milieu influe peu sur la croissance des germes du groupe coli-typho-paratyphique, il n'entrave en rien le développement du bacille de Pfeiffer. A la suite de ses travaux, Fleming préconisait son emploi pour l'isolement du *Bacillus influenzæ*.

Par la suite, différents auteurs, en particulier Clutterbuck, Lowel, Raestrick, Chain et Abraham, se sont attachés à étudier et à isoler un extrait de pénicillium, la « pénicilline ».

Culture du « Penicillium notatum » et extraction de la pénicilline.

La production de pénicilline pose un problème unique dans les annales de la bactériologie ; du fait de son extrême labilité et de ses conditions de culture très précises, on se trouve en face de grosses difficultés si l'on désire obtenir un rendement suffisant.

Les cultures de la moisissure se font à 24° sur des boîtes de Roux de 1 litre, contenant environ 200 centimètres cubes de milieu de Czapeck-Dox, additionné de 2 à 10 p. 100 d'autolysat de levure, sous une épaisseur de 1,5 à 2 centimètres. Ces cultures sont conservées à l'étuve pendant douze jours ; le milieu se teinte progressivement en jaune par la pénicilline produite. Il faut 160 litres de culture pour produire 10 grammes de pénicilline dans les conditions les plus favorables.

De nombreux facteurs influent sur le rendement de ces cultures ; des traces de zinc favorisent le développement du champignon ; l'adduction de carbonate de calcium aux milieux permet d'augmenter la production d'un tiers. Le *p*H du milieu a une importance énorme ; aussi tamponne-t-on les cultures avec des mélanges de phosphates, de façon à les stabiliser aux environs de 7 ; vers le quatrième jour d'étuve, il tombe à 6, puis il reprend sa valeur primitive au huitième jour.

La pénicilline est extraite par des dilutions successives dans des solvants déterminés (acétate d'amyle, éther, etc...), puis on filtre la solution éthérée sur une colonne d'alumine, qui adsorbe la pénicilline. On procède à une seconde, puis à une troisième extraction, afin de purifier la pénicilline et d'éliminer les substances pyrogènes. On dissout finalement le produit obtenu dans l'eau ; par évaporation, on obtient la pénicilline, poudre jaune d'or, instable, que l'on conserve de préférence sous forme de sel de sodium ou de baryum, à la glacière.

Constitution chimique de la pénicilline.

W.-A. Altamsere a pu obtenir la pénicilline sous forme cristallisée, mais jusqu'à ce jour sa structure chimique est mal connue. On attribue à son sel de baryum l'une des deux formules globales suivantes :

$$C_{24}H_{32}O_{10}N_2Ba \text{ ou } C_{23}H_{30}O_9N_2Ba.$$

L'examen spectrométrique laisse penser qu'il entre dans la formule plusieurs cycles aromatiques. Chain a montré que la pénicilline est un diacide dont deux hydrogènes sont facilement remplaçables par des métaux. Il n'est pas question d'obtenir de la pénicilline synthétique, ce qui limite l'application thérapeutique, étant donné le faible rendement des cultures.

Les acides, les alcalis, les alcools et les métaux lourds inactivent la pénicilline. Diverses réactions chimiques permettent de la caractériser.

Action « in vitro » et « in vivo ».

La *pénicilline brute, in vitro*, inhibe la croissance des bactéries Gram positives au 1/1 000 000. On peut en injecter des quantités considérables à la souris, 120 milligrammes par voie veineuse sans noter d'incident.

Abraham et Chain ont obtenu une *pénicilline* très *purifiée* dont les propriétés ont été étudiées par Florey et Jennings. Elle inhibe totalement la croissance du staphylocoque au 1/25 000 000 et partiellement au 1/160 000 000.

Récemment, Nitti, Fossaert et Faguet ont repris à l'Institut Pasteur les recherches sur la pénicilline. Après avoir mis au point une technique de préparation qui leur a permis d'obtenir plusieurs grammes du produit, ils ont étudié son activité, particulièrement vis-à-vis des staphylocoques et des pneumocoques. *In vivo*, ces auteurs montrent qu'une injection sous-cutanée de 8 milligrammes de *pénicilline thérapeutique* assure la survie de souris blanches inoculées avec 10 000 doses mortelles de staphylocoques dorés (1).

En applications locales, la pénicilline ne donne ni réaction inflammatoire, ni altération tissulaire (Mac Intosh, Selbie, Clark). Elle ne commence à inhiber les cultures de tissus qu'à des concentrations relativement fortes (1/250) ; cette même concentration tue les leucocytes en quatre heures, alors qu'une dilution au 1/500 ne les atteint pas.

D'ailleurs, *in vitro* comme *in vivo, la pénicilline est d'autant moins toxique qu'elle est mieux purifiée.*

Administrée par la bouche, elle est détruite dans l'estomac ; aussi est on contraint de l'injecter par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intrarachidienne. Nous avons pu en injecter jusqu'à 500 milligrammes par voie ventriculaire à un nourrisson de quatre mois et demi sans avoir à déplorer le moindre incident.

Du fait de cette faible toxicité, on peut maintenir dans les tissus une concentration thérapeutique importante, suffisante pour lutter contre les micro-organismes Gram négatifs, qui sont moins sensibles à la pénicilline que les germes Gram positifs.

Abrahm et Chain ont pu observer certaines bactéries saprophytes qui détruisent la pénicilline ; ils ont même pu isoler de deux d'entre elles une pénicillinase.

Dosage de la pénicilline.

Le *Journal of Bacteriology* a consacré à ce sujet en août 1943 une revue générale dans laquelle il rapporte les nombreuses techniques proposées jusqu'à ce jour. Nous ne retiendrons que la plus courante et la plus pratique, sans entrer dans le détail des conditions rigoureuses nécessaires à un dosage précis.

Pour doser l'activité de la pénicilline vis-à-vis d'un germe, on peut : 1° ou bien chercher la quantité minima de pénicilline qui entrave une culture du germe étudié ;

2° Ou bien placer, sur un milieu solide ensemencé avec e germe étudié, une quantité déterminée de pénicilline en un point donné et mesurer vingt-quatre heures après la zone d'inhibition autour de la pénicilline (méthode de Heatley). On *appelle unité Heatley, Oxford, ou Florey, la quantité de pénicilline qui provoque une zone d'inhibition de 24 millimètres sur une culture en gélose de staphylocoques dorés après douze à dix-huit heures d'étuve.* La pénicilline titre de 40 (pénicilline dite thérapeutique) à 500 unités au milligramme (pénicilline purifiée d'Abraham et Chain), selon le degré de purification.

(1) Nous tenons à remercier le Dr Nitti des précieux conseils qu'il a bien voulu nous donner, et de la pénicilline qu'il nous a fait obtenir pour soigner nos malades.

Mode d'action de la pénicilline.

Le mode d'action de la pénicilline ne semble pas encore clairement établi ; les auteurs anglais et américains pensent que la pénicilline n'a qu'une *action bactériostatique*, et que les germes sont détruits grâce aux défenses naturelles de l'organisme.

Nitti et ses collaborateurs ne partagent pas cette façon de voir. Ils ont pu montrer, avec l'électrophotomètre à enregistrement continu de Faguet, que, *in vitro*, la *pénicilline lyse* progressivement les germes contre lesquels elle est active, au moins en ce qui concerne le staphylocoque et le pneumocoque.

Son action ne serait donc pas comparable à celle des sulfamides, qui eux, le fait est aujourd'hui admis de tous, ont un pouvoir bactériostatique.

Tandis que les sulfamides ne sont actifs que dans un milieu ayant une faible concentration en germes, la pénicilline agit quelle que soit cette concentration, voire même dans une culture très abondante.

La pénicilline, enfin, n'est pas inhibée par la présence de sérum ou de sang.

Signalons que Florey et ses collaborateurs ont pu adapter une souche de staphylocoques dorés à un milieu riche en pénicilline.

Action synergique de l'acide para-aminobenzoïque et de la sulfapyridine sur la pénicilline.

L'acide para-aminobenzoïque augmente fortement l'activité de la pénicilline ; dans certains cas, l'activité est doublée ; toutefois, l'adjonction de cet acide n'a pas d'action vis-à-vis du streptocoque hémolytique (Lara Guitard).

Cette action synergique est beaucoup plus nette lorsque, au lieu d'acide para-aminobenzoïque, on ajoute de la sulfapyridine. C'est ainsi que la sulfapyridine au 1/2 000 n'inhibe pas la croissance du staphylocoque ; ajoutée à une solution de pénicilline sodique au 1/50 000, elle porte son taux d'efficacité au 1/70 000. En pratique, de petites quantités de sulfapyridine, qui, à elles seules, seraient inefficaces contre le staphylocoque ou le streptocoque, voient leur efficacité au moins doublée par l'adjonction de pénicilline.

L'expérimentation *in vivo*, sur la souris, confirme les résultats obtenus *in vitro*, comme le montre l'expérience suivante, rapportée par Lara Guitard. Des groupes de six souris sont traités comme suit : *a*. le premier groupe reçoit de faibles doses de sulfapyridine, insuffisantes à assurer une protection efficace contre le staphylocoque et le streptocoque ; *b*. le deuxième groupe reçoit de petites doses de pénicilline ; c. le troisième groupe est traité simultanément par les deux substances. Chaque souris est inoculée au début du traitement avec 1.10^6 streptocoques ou 500.10^6 staphylocoques intrapéritonéaux ; le traitement est appliqué, par la même voie, deux fois par jour, pendant quatre jours ; le tableau suivant donne le nombre des survivants.

	STREPTOCOQUES HÉMOLYTIQUES	STAPHYLOCOQUES
Jours	1 2 3 4 5 6 7	1 2 4 3 5 6 7
693 M. B. O,1 cm³ à 0,5 p. 100 deux fois par jour	6 2 1 1 1 1 1	0 0 0 0 0 0 0
Pénicilline sodique......	6 5 2 2 2 1 1	4 4 2 2 1 1 1
Traitement associé......	6 6 6 6 6 4 4	5 5 4 4 4 4 1
Témoins...............	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0

Il y a donc un effet protecteur des deux substances, accru par leur association ; il semble s'agir d'une synergie plus que d'une association chimique entre pénicilline et sulfapyridine.

Applications thérapeutiques.

L'application en clinique de la pénicilline est actuellement limitée du fait des difficultés de sa préparation et de son prix de revient (20 000 à 60 000 francs le gramme), une cure pour une affection grave nécessitant 3 à 5 grammes.

Les Américains ont monté au Canada une usine qui se propose de préparer 10 kilogrammes titrant 50 unités H par semaine ; ils emploient pour cela un personnel de 300 employés ; il faut ensemencer chaque semaine 300 000 boîtes de 1 litre, et manipuler 50 000 litres d'acétate d'amyle.

Malgré ces difficultés, des essais thérapeutiques ont été entrepris. La pénicilline est surtout indiquée dans les staphylococcies (méningites, septicémies, ostéomyélites) et les pneumococcies sulfamido-résistantes ; elle est également à conseiller dans les streptococcies et contre certains anaérobies (Welchi, *œdematiens*). La pénicilline se trouve donc compléter admirablement les sulfamides.

Chain, en 1940, le premier, a traité par la pénicilline des souris inoculées avec des streptocoques et des staphylocoques virulents, et a obteuu 24 guérisons sur 25 souris inoculées.

Abraham, en 1941, note l'efficacité indiscutable de la pénicilline chez l'homme dans les infections à staphylocoques et à streptocoques. Il administre le produit en injections intraveineuses lentes (100 milligrammes en une à trois heures) et poursuit cette thérapeutique pendant un à cinq jours. L'amélioration est rapide, la température tombe en vingt-quatre à quarante-huit heures. La formule sanguine redevient rapidement normale.

Bases de l'emploi de la pénicilline.

Il est nécessaire, pour instituer un traitement pénicillé correct, de tenir compte de deux principes essentiels.

1° *La pénicilline s'élimine très rapidement* : elle est, d'une part, détruite dans l'organisme selon un mécanisme que nous ignorons encore ; elle s'élimine, d'autre part, par les urines, où elle apparaît trois ou quatre heures après l'institution du traitement, et y atteint en quinze à vingt heures une concentration maxima importante ; en quarante-huit heures l'élimination est totale. Il sera donc nécessaire d'instituer d'emblée un traitement fractionné et administré selon un horaire régulier.

2° Administrée par voie parentérale, la *pénicilline diffuse peu* et atteint rarement une concentration utile au foyer d'infection ; c'est donc au *traitement local* qu'il faut avoir recours : injections directes dans le foyer d'infection ; injections rachidiennes pour les méningites, intraveineuses dans les septicémies.

Nous n'avons jusqu'ici rencontré ni intolérance, ni incidents consécutifs à l'administration de pénicilline, même à doses énormes.

Traitement des staphylococcies et accessoirement des streptococcies locales.

Les *furoncles et les anthrax bénins* réagissent particulièrement bien au traitement pénicillé. Nous conseillons d'injecter dans le tissu lésionnel même et dans le tissu avoisinant une solution de pénicilline en eau physiologique ; 5 à 20 milligrammes de pénicilline thérapeutique (à 50 unités H au milligramme), dissous dans 1 à 4 centimètres cubes d'eau physiologique, seront injectés en une seule fois ; l'injection étant douloureuse, on peut, pour supprimer l'impression de brûlure accusée par le malade, ajouter 2 p. 100 de novocaïne à la solution pénicillée.

Récemment, nous avons rapporté deux guérisons de *staphylococcies graves* de la face traitées et guéries par des injections locales de pénicilline associée à un traitement sulfamidé. La première, publiée avec Reboul, concernait une lésion diffuse de l'aile du nez avec traînées lymphangitiques importantes, chez une femme dont l'état général était très touché. L'autre cas se rapporte à un garçon de dix-sept ans atteint d'un anthrax de la lèvre supérieure droite, avec traînées lymphangitiques indurées. Le premier malade a reçu en une fois 500 milligrammes de pénicilline ; le second, 250 milligrammes par jour pendant trois jours consécutifs. Dans les deux cas, la guérison a été rapide, et l'action thérapeutique de la pénicilline peut se schématiser de la façon suivante :

1° *Suppression de la douleur* de une à deux heures après l'infiltration ; les malades notent un soulagement, appréciable quand on connaît l'évolution douloureuse de ces affections.

2° *Retour à la normale de la température et amélioration rapide de l'état général* ; douze à vingt-quatre heures après la mise en œuvre du traitement, la température tombe au-dessous de 38° ; vingt-quatre heures plus tard, elle est normale. Les malades, qui retrouvent leur sommeil, se sentent beaucoup mieux.

3° *Régression rapide des signes locaux* ; *résorption sans suppuration, guérison rapide* ; c'est là, en effet, le point le plus curieux de ce traitement. Outre la rapidité d'action de la pénicilline, on est frappé de constater que, tandis que les œdèmes, les traînées lymphangitiques, les adénites régressent en quelques heures, les collections purulentes se résorbent sans suppurer. Ce mode d'évolution permet une guérison sans cicatrice, chose très appréciable dans les lésions de la face.

Traitement des plaies et des brûlures.

Un travail récent (mai 1943), dû à Clark, Colebrook, Gibson et Foster, note l'efficacité remarquable de la pénicilline sur les bactéries (en particulier staphylocoques et pneumocoques) qui contaminent les plaies. Ils appliquent localement une crème préparée de la façon suivante ; on chauffe à 60° ou 70° un mélange de lanoline (150 gr.) et d'huile de castor (120 cm³), puis on y ajoute progressivement 275 centimètres cubes d'eau distillée ; on mélange 30 parties du véhicule à cinq parties d'une solution pénicillée contenant 800 unités Oxford de pénicilline par centimètre cube d'eau distillée. Les auteurs continuent cette médication pendant deux à cinq jours. La stérilisation est très rapide ; aucun incident n'a été noté.

Dans les brûlures, ce traitement ne contre-indique pas le tannage ni l'association sulfamidée.

Traitement des affections oculaires.

Depuis quelques mois, les Américains utilisent des solutions pénicillées au 1/1 000 en sérum physiologique pour des bains locaux dans les affections oculaires. D'autres ajoutent à cette solution 30 p. 100 de sulfacétamine et 15 p. 100 de sulfathiazol.

Récemment Dubois a publié à la Société d'ophtalmologie des résultats très intéressants dans le traitement d'affections oculaires à *staphylocoques et à pneumocoques*.

Toutes ces guérisons sont obtenues très rapidement, en moyenne, deux à trois jours. Les résultats heureux portent sur des kératites, des conjonctivites à pneumocoques avec ulcération et perforation de la cornée, des chalazions infectés, des orgelets ; Dubois injecte pendant deux à trois jours 1/2 à 1 centimètre cube de pénicilline à 25 milligrammes par centimètre cube additionnée de 2 p. 100 de novocaïne, dans le tissu sous-conjonctival ou dans les paupières. Dans certains cas de conjonctivite, il se contente d'instiller 3 à 4 gouttes de pénicilline dans l'œil trois à quatre fois par jour. La médication est toujours remarquablement supportée ; l'adjonction de 2 p. 100 de novocaïne la rend indolore. Bien entendu, l'emploi de la pénicilline doit être strictement limité aux affections oculaires microbiennes à staphylocoques ou à pneumocoques.

Traitement des septicémies staphylococciques.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter ces affections par la pénicilline. La littérature restreinte que nous avons pu consulter ne donne aucune précision. Étant donnée l'activité de la pénicilline, nous pensons toutefois qu'un traitement bien appliqué doit être efficace contre une septicémie diagnostiquée assez précocement. En accord avec les auteurs américains, nous conseillons dans ce cas des injections intraveineuses répétées de pénicilline on pourra au début, pendant deux à quatre jours, injecter 100 milligrammes toutes les quatre à cinq heures ; puis, quand l'amélioration se dessine, espacer progressivement les injections. Ces traitements seront toujours associés à la sulfamidothérapie. Herreil (1943) pratique des injections intraveineuses continues en goutte à goutte d'une solution de pénicilline dans du sérum physiologique, contenant 10 à 20 000 unités Oxford par litre.

Traitement des ostéomyélites.

Nous n'avons pas eu non plus l'occasion d'en traiter. L'administration se fera par les voies veineuse et locale combinées. Selon les auteurs anglais, ce traitement, quelle que soit son efficacité, ne dispense pas de l'intervention chirurgicale.

Traitement des méningites à staphylocoques et à pneumocoques.

Nous n'avons traité que des méningites à pneumocoques, mais nous pensons logique d'appliquer les mêmes méthodes aux méningites staphylococciques.

Nous avons suivi récemment un nourrisson atteint de méningite à pneumocoques ; malgré l'administration quotidienne de 7 grammes de sulfamide pour un enfant pesant 6^{kg},400, les pneumocoques continuaient à se développer dans son liquide céphalo-rachidien ; aussi, devant cette sulfamido-résistance, nous avons eu recours à la pénicilline. Le traitement pénicillé ne fut instauré que le dix-huitième jour, alors que l'enfant présentait déjà des signes nets de méningite basilaire.

La pénicilline a eu indiscutablement un effet heureux sur l'évolution de la ménigite ; vingt-quatre heures après la première injection intrarachidienne, la température tombe de 39° à 37°, et les germes disparaissent du liquide céphalo-rachidien. Les jours suivants, avec la répétition des doses de pénicilline, le liquide céphalo-rachidien reste stérile, mais ne s'éclaircit pas, comme on a l'habitude de le voir, dès la disparition des germes, chez les malades réagissant favorablement aux sulfamides. Quelques jours plus tard, bien que le liquide céphalo-rachidien soit toujours stérile, la température remonte progressivement. Pensant alors à la possibilité d'un effet irritatif de la pénicilline sur les méninges, nous arrêtons pendant quarante-huit heures les injections intrarachidiennes et continuons uniquement l'administration du produit par voie sous-cutanée. Dès le deuxième jour, le liquide contient à nouveau du pneumocoque et la température remonte à 39°. La reprise des injections intrarachidiennes stérilise à nouveau le liquide, mais n'arrive pas plus qu'une injection intraventriculaire, qui montre l'absence de cloisonnement, à rendre le liquide définitivement stérile et clair, et à empêcher la mort de survenir, quarante-deux jours après le début de l'affection.

L'échec du traitement n'est certes pas ici sans appel ; la pénicilline fut employée, en effet, dans des conditions très défavorables ; le malade était un nourrisson de quatre mois et demi, malade depuis dix-huit jours, ayant des signes manifestes de méningite basilaire et infecté par un pneumocoque exceptionnellement virulent, extrêmement sulfamido-résistant, poussant encore dans une concentration de sulfamide de 450 milligrammes pour 100. Si tous ces facteurs de gravité ne s'étaient pas trouvés réunis, on aurait vraisemblablement eu un résultat tout autre.

Notons que la pénicilline injectée par voie rachidienne aux doses de 50 à 175 milligrammes et par voie intraventriculaire à la dose de 500 milligrammes a été fort bien tolérée, et qu'elle n'a donné aucun incident immédiat ni tardif (1).

Cette observation, enfin, montre bien la *grande efficacité du traitement local*, très supérieure à celle du traitement général, les germes réapparaissant dans le liquide céphalo-rachidien dès qu'on arrête les injections de pénicilline par voie rachidienne, bien que le traitement pénicillé fût continué par voie sous-cutanée.

Nous avons traité récemment un autre malade, âgé de soixante-six ans, atteint d'une méningite à pneumocoques ; trois jours de traitement sulfamidé n'ayant donné aucune amélioration, nous avons décidé d'appliquer un traitement pénicillé intrarachidien ; après vingt-quatre heures, le liquide céphalo-rachidien, qui auparavant contenait de nombreux germes à l'examen direct, devient stérile, et de franchement purulent (plus de 5 000 éléments à la cellule de Nageotte) s'éclaircit (60 éléments sept jours après l'institution du traitement). Ces résultats, dans cette observation encore inédite, ont été obtenus grâce à trois injections intrarachidiennes, de 200 milligrammes chacune, répétées tous les deux jours. Le traitement sulfamidé fut donné concurremment à la pénicilline. Malheureusement, une pneumopathie, qui s'était déclarée en même temps que la méningite, devait emporter le malade.

Nul doute, malgré ces résultats malheureux, que la pénicilline permette d'améliorer grandement le pronostic

(1) Nous avons utilisé de la pénicilline thérapeutique aimablement mise à notre disposition par les Laboratoires scientifiques Rhône-Poulenc.

des méningites à pneumocoques et à staphylocoques.

En pratique, il faudra toujours associer la sulfamidothérapie, appliquée selon les données courantes, et la pénicillothérapie ; celle-ci sera *strictement intrarachidienne*, administrée à des doses quotidiennes de 100 à 200 milligrammes, et prolongées pendant trois ou quatre jours ; à ce moment, le liquide est généralement stérilisé, et le traitement sulfamidé suffit à prévenir une rechute et à acheminer le malade vers la guérison.

Traitement des affections urinaires.

Les résultats obtenus avec la pénicilline dans les diverses affections staphylococciques laissent penser que les affections urinaires à staphylocoques, souvent rebelles aux traitements habituels, pourraient être fortement améliorées par le traitement pénicillé. Ceci n'est pas pour nous surprendre, étant donné que ce médicament s'élimine avant tout par les urines.

Dans les cas d'infections vésicales, le médicament pourrait être instillé directement dans la vessie. Pour les affections rénales et pyélinitiques, il faudra avoir recours à la voie intraveineuse, ainsi que l'a déjà fait Abraham, chez un bébé de six mois, avec des résultats très probants.

Conclusions.

Avec la pénicilline, nous avons entre les mains un produit remarquablement efficace contre les staphylocoques, les pneumocoques et, à un degré moindre, les streptocoques.

Ce médicament, *in vitro*, 100 000 fois plus actif que les sulfamides, est remarquablement toléré. Il n'est pas destiné à remplacer les sulfamides, il les complète et les supplée là où leur activité est la plus faible.

En principe, dans les affections graves, la pénicilline sera toujours administrée en même temps que les sulfamides ; cette association permet de diminuer les doses de sulfamides administrées, d'accroître leur activité, et d'obtenir des guérisons plus rapides avec une fatigue moindre pour le malade.

La pénicilline, inefficace *per os* et peu efficace par voie parentérale, doit être employée *localement* ; c'est alors une arme excellente, qui prépare l'action des sulfamides.

Bibliographie.

ABRAHAM et CHAIN, *Nature*, 146, 837, 1940.
ABRAHAM, CHAIN, FLETCHNER, FLOREY, GARDNER, HEATLEY et JENNINGS, *Lancet*, 241, 177-181, 1941.
ABRAHAM, CHAIN et HOLIDAY, *Brit. J. Exp. Pathol.*, 23, 103-120, 1942.
CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS, ORREWING et SANDERS, *Lancet*, 239, 226 228, 1940.
CLARK, COLEBROOK et GIBSON, *Lancet*, mai 1943.
CLUTTERBUK, LOWEL et RAISTRICK, *Bioch. J.*, 5, 26, 1907-1918,1932.
DUBOIS, *Soc. ophtalmologie*, 19 mars 1944.
FLEMING, *Brit. J. Exp. Path.* 10, 226-236, 1929.
FLEMING, *J. Path. Bact.*, 35, 831-842, 1932.
FOSTER et WALKER, *J. Bact.*, 1943.
FOSTER et WOODRUFF, *J. Bact.* 187-202, 1943.
LARA GUITARD, *La Médecine coloniale*, 11, 161-176, 1er mars 1944.
KIESE, *Klin. Wochenschr.*, 32, 505, 1943.
RENÉ MARTIN et REBOUL, *Soc. méd. hôp. Paris*, 19 mai 1944.
RENÉ MARTIN, SUREAU et VITTOZ, *Soc. méd. hôp. Paris*, 10 mars 1944.
RENÉ MARTIN, SUREAU et VITTOZ, *Soc. méd. hôp. Paris*, 19 mai 1944.
NITTI, *Le Progrès médical*, 1, 10, 10 janvier 1944.
NITTI, FOSSAERT et FAGUET, *Annales Institut Pasteur*, 70, 80-85, mars-avril 1944.
WAGNER et JAUREGG, *Naturwiss.*, 31, 335, 1943.

LA VACCINATION ANTITYPHOIDIQUE EN FACE DES DÉCOUVERTES RÉCENTES

par H. VIOLLE et A. NABONNE

La préparation des vaccins ne s'est pas encore inspirée des travaux modernes sur la composition antigénique des bactéries, ni sur l'existence des antigènes glucido-lipidiques ; elle demeure, en réalité, telle qu'elle était il y a cinquante ans, lorsque Bruschettini en 1892 utilisait expérimentalement les cultures typhiques chauffées à 60°.

Parmi les *Salmonella*, le groupe du bacille typhique (nous entendons ici le groupe typho-paratyphique) comprend des antigènes localisés dans les cils et dans le corps du microbe ; mais, tandis que l'antigène cilié ou flagellaire H ne semble jouer aucun rôle appréciable dans l'immunité, l'antigène du corps microbien, ou antigène somatique O, a, parmi ses propriétés, celle d'être toxique (Boivin et ses collaborateurs ; Raistrick et Topley) et de donner des anticorps antitoxiques. Boivin et Mesrobeanu ont montré, fait de la plus haute importance (1933), qu'il était constitué par un complexe glucido-lipidique que les auteurs sont parvenus à isoler et qui représenterait la majeure partie de l'endotoxine typhique. Par divers procédés, dus soit à Boivin, soit à Raistrick et Topley, soit à Morgan, on arrive à séparer, des substances protéiques qui les accompagnent, ces corps glucido-lipidiques solubles, dont la toxicité est d'ailleurs faible, si on la compare aux exotoxines diphtériques et tétaniques.

Cet antigène somatique O reste stable, résistant à la chaleur (30 minutes à une heure à 100° en milieu neutre) et à l'action du formol, qui n'a aucun pouvoir de détoxication (Boivin). Les études relatives à son comportement vis-à-vis des diastases protéolytiques ne paraissent pas encore au point et sont discordantes ; la nature de ces diastases (d'origine intestinale ou d'origine bactérienne), le *p*H et la température de la réaction jouent un rôle essentiel : à température élevée et en milieu acide, l'antigène somatique serait détruit par clivage de ses fractions glucidiques et lipidiques. Pourrait-on faire cas de ces données pour utiliser cet antigène par voie buccale ? Ce serait là un avantage appréciable, entrevu d'ailleurs par les effets obtenus avec les vaccins ordinaires préconisés *per os*.

Au point de vue de l'immunité, ce problème est encore très complexe. On fait entrer aujourd'hui le bacille typhique dans le groupe des *Salmonella* (White, Kaufmann), et toutes les espèces microbiennes de ce groupe auraient des antigènes somatiques de même composition globale glucido-lipidique, provoquant chez l'animal en expérience les mêmes symptômes entéritiques, se traduisant par des diarrhées (Boivin), les mêmes troubles de la régulation glycémique (Delafield), les mêmes modifications sanguines de leucopénie (Delaunay). L'antigène somatique aurait une action essentiellement viscérotrope.

D'autre part, à côté de l'antigène somatique glucido-lipidique O, il existe un autre antigène, tout au moins pour le bacille d'Eberth, Vi, de même nature, considéré comme l'agent de la virulence du microbe. Il apporterait plus particulièrement, le facteur anti-infectieux dans l'anticorps correspondant (Felix et Grinnell), alors que l'antigène O serait particulièrement le facteur anti-

toxique (cinq fois plus, à poids égal [Boivin et Mesrobeanu)]. Mais la question reste très obscure. Ainsi, tandis que cet antigène Vi, à l'état isolé, présente la même stabilité que l'antigène O, il deviendrait, lors de sa fixation au corps bactérien, plus fragile, principalement à la chaleur. En réalité, ces deux antigènes doivent être rangés côte à côte dans un même groupe, et constituent au total l'endotoxine du bacille typhique (Boivin).

Cependant il est évident que l'antigène glucido-lipidique ne représente pas la totalité de l'antigène du soma du microbe de la fièvre typhoïde et ne détermine pas, à lui seul, la pathogénie et, par suite, la symptomatologie si variée de cette maladie. Les cliniciens ont de tout temps noté l'atteinte du système nerveux dans cette affection dont le nom même souligne ces signes de « tuphos », de « stupeur ». Les investigations originales, tant expérimentales que cliniques, de Reilly, Compagnon, Laporte et du Buit ont montré l'importance du système végétatif dans la dothiénentérie, ainsi d'ailleurs que dans tous les grands syndromes infectieux.

Il y a donc un autre antigène également somatique, mais ayant une affinité neurotrope, et dont la composition est vraisemblablement de nature protéique. Cette toxine paraît fragile, très sensible à l'action de la chaleur, de l'alcool, des acides faibles, etc... Ce serait une endotoxine qui diffuserait dans les milieux de culture dès les premières heures, et qui serait, en tant que substance protéique, précipitable par l'acide trichloracétique. Il paraît donc aisé de l'isoler ; ainsi dénaturée, elle est réversible et soluble par légère alcalinisation ($pH = 8$) et continue à demeurer en solution à un pH de 7 environ (Boivin et ses collaborateurs). Cependant, elle n'a pas donné lieu à une étude aussi approfondie que l'antigène somatique. Il est évident que l'union de ces deux toxines provoque *in vivo* le syndrome clinique complet de la fièvre typhoïde.

Vincent a poursuivi sur ces deux formes d'intoxications typhiques de très intéressantes recherches, ayant abouti à la préparation d'un sérum antitoxique (1943).

Nous sommes toutefois encore loin de l'application généralisée de ces données. Il semble que dans la confection actuelle des vaccins on ne tienne pas encore compte des facteurs physiques et chimiques qui peuvent modifier les antigènes somatiques, tels que nous les connaissons actuellement : température, acidité clivant les deux fractions du complexe glucido-lipidique, ce qui conduit à sa destruction (Boivin), processus de lyse qui aboutissent aux mêmes effets nocifs.

Dans certaines préparations vaccinales, les antigènes somatiques glucido-lipidiques sont additionnés de toxines formolées et soumis à la chaleur (anatoxine diphtérique donnant une réaction de Schiff fortement positive). Ne seraient-ils pas, du fait du formol et de la température, amoindris dans leurs propriétés immunisantes, sans que leur toxicité en soit cependant diminuée ? Car formol ou phénol sont utilisés pour annihiler l'action de l'agglutinogène porté par l'antigène O lorsqu'il s'agit de préparer des souches pour le séro-diagnostic qualitatif des agglutinines H. Ces conclusions de Madsen, acquises en 1936, restent valables, semble-t-il, pour le sujet qui nous occupe. Il est difficile d'imaginer un antigène bactérien complet privé de ses agglutinogènes et de considérer qu'il n'est pas dénaturé.

Dans ces conditions, on peut se demander quelle fraction, indéterminée, du reste, des antigènes O, Vi, et H persiste dans les suspensions vaccinales antitypho-paratyphiques actuelles.

Les vaccins de l'Institut Pasteur constitués par des émulsions microbiennes (T. A. B.), soumises à la seule action de la chaleur, une heure à 56° (Widal et Salimbéni) ne semblent pas comporter la manipulation de dénaturation de l'antigène O, ni de l'antigène Vi, et présentent les conditions de fabrication les plus voisines des desiderata actuels.

Rappelons à ce propos que les premiers vaccins furent préparés avec des bactéries chauffées à des températures n'altérant pas les antigènes, mais trop basses (53°) pour assurer la stérilisation (Leishmann) et nécessitant par suite l'addition aux émulsions de 0gr,50 p. 100 de lysol ; puis à des températures trop élevées (65°), car elles affaiblissaient leur valeur immunisante ; puis à des températures de 55 à 56° pendant soixante-quinze minutes, avec addition de tricrésol à 2 p. 100 (Russel, 1909).

Dans les récentes formules de Ramon, Boivin, Laffaille et Métayer (1941), les vaccins contenant les germes typhiques T. A. B. sont chauffés à 56° pendant une heure un quart, puis additionnés de formol à raison de 5 centimètres cubes par litre ; ils sont ensuite associés aux anatoxines D et T (un litre de suspension bactérienne pour 10 litres d'anatoxines), enfin mis en ampoules et chauffage à 54° pendant quarante-cinq minutes. L'activité immunisante des antigènes T. A. B. n'est-elle pas diminuée du fait de cette adjonction de formol et de chaleur ?

Que penser aujourd'hui, avec le recul des années, du premier vaccin de Vincent (1910), où la destruction du bacille typhique était obtenue par l'éther en trente-cinq à quarante minutes ? Ne s'est-on pas trouvé en présence d'un procédé parfait de libération et de conservation des antigènes immunisants ?

On comprend mieux, en présence des faits actuels, que les antigènes somatiques glucido-lipidiques et protéiques sont à la base même du déterminisme de la fièvre typhoïde. Si ces deux substances représentent les éléments majeurs du vaccin, cependant il existe à côté d'eux d'autres éléments mineurs qui, dans cette « mosaïque d'antigènes », pour reprendre le terme si expressif de Nicolle, jouent certainement un rôle.

Il semble opportun de rapprocher de cette conception celle de la constitution antigénique des *Salmonella*, selon White et Kaufmann. La composition des facteurs antigéniques de l'antigène O, et de l'antigène H dans ces deux phases spécifique et non spécifique, est une chose bien établie pour un nombre déjà imposant de *Salmonella*. On connaît donc certains des éléments de la mosaïque.

Étant donné le nombre de facteurs antigéniques O et H déjà identifiés par cette méthode, et le nombre prévisible d'espèces de *Salmonella* qui en découle, et qui est certainement existant et encore inconnu, il est raisonnable de penser que toute région géographique a une biotypologie microbienne dont les caractéristiques sont d'ailleurs en évolution constante.

Ces précisions, nées de l'immunologie moderne, ne font que confirmer certains échecs de la méthode vaccinale classique. Il est incontestable que diverses bouffées épidémiques de fièvre typhoïde aux Colonies, en particulier, sont dues à une immunisation insuffisante du fait de la pauvreté ou de l'absence de certains facteurs antigéniques dans le vaccin habituellement utilisé.

La guerre mondiale actuelle a permis de reprendre ces précieuses observations à l'occasion des brassages humains considérables, au cours desquels des sujets, cependant réellement bien immunisés par un vaccin habituellement efficace dans la région d'origine, ont contracté une

fièvre typhoïde à l'occasion d'un déplacement dans une région à biotypologie microbienne différente.

Une souche autochtone nouvelle avait réussi à triompher des immunisines accessoires en l'absence des anticorps somatiques spécifiques. Le vaccin était donc d'une composition antigénique incomplète. A ce propos, le thérapeute, qui emploie un autovaccin, utilise à plein rendement des antigènes qui sont dans leur totalité adaptés à la souche infectante, puisqu'il y a identité absolue entre souche infectante et souche vaccinante.

Il paraît donc certain que les vaccins actuels antityphoparatyphoïdiques (T. A. B.) ont une composition antigénique indéterminée, au sens de White et de Kaufmann, et sans doute incomplète, puisque la constitution antigénique des souches utilisées est encore inconnue.

Il semble assuré que les données nouvelles permettront de préparer plus rationnellement des suspensions vaccinales polyvalentes dont la composition antigénique, précisée et étendue, intéressera par exemple certaines *Salmonella* comme le para C, qu'il est de plus en plus fréquent de rencontrer en pathologie humaine. Il sera, par ailleurs, possible éventuellement d'apporter à ces émulsions de base des facteurs antigéniques propres à tel souchier local ou régional.

En résumé, le problème des vaccins T. A. B. est, semble-t-il, à reconsidérer dans son ensemble, tant au point de vue de la sélection des souches et de leur constitution antigénique que du traitement de ces souches, pour arriver à constituer une suspension immunisante et réellement adaptée aux conditions de vie du sujet à vacciner.

Il est fort probable que nous assisterons progressivement à la disparition des vaccins tels qu'on les prépare actuellement. On renoncera à la « sorte médicamenteuse » pour en extraire les principes actifs utilisables séparément ou pour reformer avec eux un antigène total ou panantigène, plus efficace et moins nocif. Il comportera les antigènes dominants à peu près universellement répandus, à côté de facteurs antigéniques accessoires caractéristiques de telle biotypologie microbienne régionale.

VACCINATION ASSOCIÉE ANTITYPHOPARATHYPHOIDIQUE, ANTIDIPHTÉRIQUE, ANTITÉTANIQUE CHEZ L'ENFANT

INTÉRÊT D'UN VACCIN DE FORMULE NOUVELLE DE RAMON

par R. SOHIER

L'opportunité de la vaccination antityphoparatyphoïdique chez l'enfant reste discutée. On a mis assez longtemps en balance la relative rareté des infections à *Salmonella* chez les sujets en bas âge et la crainte des réactions provoquées chez eux, sous prétexte que des troubles, d'ailleurs rarement sévères, avaient été observés parfois chez l'adulte.

Toutefois l'intérêt de cette vaccination est apparu plus nettement au cours de ces dernières années. De nombreux médecins l'ont mise en œuvre, d'abord isolément, puis par la méthode des vaccinations associées de Ramon et Zœller.

La question se trouvant actuellement posée, pour médecin et pour les familles, de la substitution à la vaccination associée double, antidiphtérique et antitétanique, légalement obligatoire, d'une vaccination triple permettant de protéger également les enfants contre les infections typhoparatyphoïdiques, nous avons pensé qu'il serait peut-être de quelque intérêt d'envisager succinctement les modalités d'emploi de cette méthode chez l'enfant, en tenant compte des faits publiés et de nos observations.

Ayant surtout utilisé le vaccin de formule nouvelle proposé récemment par Ramon et ses collaborateurs, Boivin, Loiseau, Lafaille et Lemétayer, nous l'étudierons plus spécialement.

Il serait souhaitable, avant de traiter de la méthode et de ses résultats, de rappeler les diverses opinions qui ont pu s'affronter, concernant l'utilité ou non de la vaccination du petit enfant contre les infections typhoparatyphoïdiques. En étant matériellement empêché, nous nous bornerons à résumer les faits qui plaident pour sa mise en œuvre.

Nombreux sont ceux qui admettent actuellement que les fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes sont plus fréquentes dans l'enfance qu'on ne l'avait longtemps pensé. On relève dans les statistiques récentes, en particulier, parisiennes ou lyonnaises (Tanon, Rochaix, Cambessédès), une proportion élevée d'atteintes chez les enfants. Des épidémies ont été signalées dans des colonies de vacances (Grenet, Cambessédès, Lesné, Cathala) et dans d'autres groupements. Il n'est pas douteux que les circonstances actuelles sont favorables à l'éclosion d'épidémies chez les sujets en bas âge. Citons, par exemple, celles dues au lait, dont la collecte et le transport sont rendus souvent très difficiles.

Si certains auteurs ont fait part de leurs craintes de voir le petit enfant répondre insuffisamment aux incitations vaccinales et ainsi être mal immunisé, en réalité aucune preuve indiscutable de la non-efficacité de la vaccination antityphoparatyphoïdique chez l'enfant n'a été apportée, bien au contraire.

Ce n'est pas parce qu'on a observé, d'ailleurs rarement chez l'adulte et presque toujours au cours des vaccinations effectuées en grande série pendant les guerres chez des hommes de tous âges, des réactions ou complications vaccinales dont l'importance a été démesurément grossie qu'on doit redouter chez l'enfant de semblables accidents. On peut admettre, en effet, qu'il existe, ainsi que l'avaient montré Teissier, Reilly, Cambessédès, Delalande, un parallélisme presque constant entre la sensibilisation spécifique aux antigènes composant le vaccin et les réponses de l'organisme lors de leur introduction sous la peau. Or cette sensibilisation est rare chez l'enfant (Tanon et Cambessédès). Nous avons, avec Alaize, par une étude comparée des intradermo-réactions et des réactions vaccinales, sur laquelle nous reviendrons, apporté de nouvelles preuves de l'augmentation de l'allergie, aussi bien aux antigènes typhoparatyphoïdiques que diphtériques, avec l'âge, et simultanément de la fréquence plus grande des réactions dues au vaccin.

L'objection formulée par les parents d'imposer à leurs enfants une nouvelle série d'injections, s'ajoutant à celles légalement obligatoires, tombe du fait de l'emploi de la méthode des vaccins associés.

La vaccination triple associée ayant fait ses preuves chez l'adulte, en particulier dans l'armée, tant en ce qui concerne son innocuité habituelle que son efficacité, il convenait d'établir dans quelle mesure elle pourrait donner les mêmes résultats chez l'enfant.

Deux problèmes étaient surtout à résoudre. D'une part, l'antigène T. A. B. (bien que l'allergie, cause de la plupart des réactions vaccinales, soit peu fréquente chez l'enfant) reste le plus agressif parmi ceux qui constituent le vaccin associé triple. Il fallait donc réduire au maximum sa nocivité éventuelle et établir une posologie adaptée à l'âge.

D'autre part, étant données les réserves faites sur l'aptitude de l'enfant à répondre aux incitations antigéniques, il était utile de savoir dans quelle mesure la vaccination triple assurait une protection efficace.

Nous limitant ici à une étude succincte de la vaccination triple, nous rappellerons pour plus de clarté les doses employées et éventuellement les résultats obtenus avec trois méthodes auxquelles les médecins ont eu recours : un vaccin associé triple préparé extemporanément pour l'enfant, le vaccin associé triple (formule initiale de l'Institut Pasteur pour l'adulte) utilisé à des doses spéciales chez l'enfant, enfin un vaccin associé triple de formule nouvelle.

Toutefois, il est nécessaire au préalable de préciser l'âge minimum auquel elle peut être pratiquée. L'injection des anatoxines diphtérique et tétanique dès la deuxième année étant admise par tous et par la loi, le problème revient à fixer l'âge minimum admis pour la vaccination anti-T. A. B. Parmi les références que nous avons pu recueillir, citons l'âge de seize à dix-huit mois (Nobécourt, Lesné, Cathala, R. Clément, Boulanger-Pilet), de deux ans (Vincent, Lemierre, Tanon (1), Cambessédès, Huber, Tixier, Coffin), de cinq ans (Debré, Marquézy), de cinq à dix ans (Apert, J. Renault, Mouriquand, Armand-Delille, Grenet, Lelong, etc...).

Quant à la vaccination associée, contenant du T. A. B., qu'elle soit double (diphtérie) ou triple (diphtérie, tétanos), elle a été préconisée dès seize mois à deux ans par Lesné, Cathala, R. Clément, Boulanger-Pilet, et à cinq ans par Debré.

En bref, et faute de pouvoir en développer ici les raisons, nous nous bornerons à conclure qu'on estime qu'il est possible et utile de mettre en œuvre la vaccination à partir de dix-huit mois à deux ans.

Technique de vaccination. — 1° *Mélange extemporané des trois vaccins.* — R. Clément, pour un enfant de dix-huit mois, ajoute aux doses normales d'anatoxine diphtérique et tétanique (soit 2 centimètres cubes) respectivement 2/10, 4/10, 8/10 de vaccin T. A. B. (2) de l'Institut Pasteur pour chacune des trois injections faites à quinze jours ou vingt et un jours d'intervalle. A trois ans, il injecte 3/10, 6/10, 1 centimètre cube, et à quatre ans, 8/10, 8/10, 1,6. Il a ainsi vacciné de nombreux enfants. Lesné ajoute, pour un enfant de dix-huit mois à deux ans, 1/4 de centimètre cube de T. A. B. à 1 centimètre cube du mélange des deux anatoxines, puis 1/2 et 1 centimètre cube à 2 centimètres cubes du mélange anatoxique.

2° *Emploi du vaccin associé triple formule initiale* (3) *de l'Institut Pasteur.* — Il a été utilisé, en particulier dans l'armée, chez plusieurs centaines de milliers d'hommes, à la dose de 1 c. c., 2 c. c., 2 c. c., à quinze jours d'intervalle. La posologie en est différente chez l'enfant, et la notice accompagnant le vaccin préconise pour les enfants au-dessous de douze ans 4 injections de 0,5, 1 c. c., 1,5, 1,5 à quinze jours ou vingt et un jours d'intervalle. Il a été injecté, croyons-nous, par d'assez nombreux médecins chez l'enfant, mais nous n'avons pas trouvé de publications donnant des précisions sur le nombre de vaccinés et les constatations faites, mises à part celles de Cathala, Boulanger-Pilet et Mme Vogt-Popp, sur lesquelles nous reviendrons. Nous-même avons vacciné, avant septembre 1940, un certain nombre d'enfants par cette méthode.

3° *Emploi du vaccin associé triple nouvelle formule.* — En proposant un vaccin de composition différente du précédent, Ramon, Boivin, Loiseau, Lafaille et Lemétayer avaient essentiellement pour but de réduire au minimum les réactions ou complications vaccinales éventuellement observées, tout en assurant une immunisation efficace. La modification portait avant tout sur la préparation et la concentration de l'antigène typhoparatyphoïdique. Sans entrer dans les détails de technique, nous rappellerons que les suspensions de bacilles typhiques et paratyphiques ne sont pas simplement tuées par le chauffage comme précédemment, mais qu'après avoir été soumises à l'action de la chaleur (56°) elles sont traitées par le formol à froid, puis chauffées à nouveau à 54° après avoir été mélangées aux deux anatoxines. En outre, la concentration en germes a été réduite. On obtient ainsi un vaccin contenant pour 1 centimètre cube 700 millions de bacilles d'Éberth et 300 millions de para A et de para B, ainsi que 13 à 14 unités au moins de chacune des deux anatoxines. La posologie proposée par Ramon et ses collaborateurs était, au-dessous de 7 ans : 0,5, 1 c. c., 1,5, 1,5 à quinze ou vingt et un jours d'intervalle. Si c'est là un idéal à réaliser d'emblée, on peut cependant faire initialement trois injections, la quatrième dose étant faite sous forme de rappel après six mois à un an.

Parmi les résultats publiés, citons ceux de Ramon, Boivin, Loiseau, Lafaille et Lemétayer, concernant plusieurs milliers d'injections effectuées chez des enfants de trois à sept ans, et ceux de Mme Vogt-Popp, portant sur 1 621 enfants des écoles de la Cité-Jardins de Suresnes.

Nous avons vacciné, pour notre part, en collaboration avec Marchetti, Poulin et Proust, au cours des deux dernières années écoulées, 331 enfants d'un centre médico-social du Secrétariat d'État à la Défense et d'une école de pupilles, dont 34 avaient entre trois et quatre ans ; 34, de quatre à cinq ans ; 21, de cinq à six ans ; 20, de six à sept ans ; 28, de sept à neuf ans ; 34, de neuf à onze ans, et 160, de onze à quinze ans. Au-dessous de sept ans, nous injections 0,5, 1,5, 1,5 et si possible encore 1,5 à quinze ou vingt et un jours d'intervalle. Au-dessus de sept ans : 1 c. c., 2 c. c., 2 c. c.

Réactions et complications vaccinales observées. — A s'en tenir aux faits publiés dont nous avons pu avoir connaissance et à nos observations, on peut retenir essentiellement que :

Avec la méthode des doses de T. A. B. adaptées à chaque âge et mélangées extemporanément, Lesné indique que les réactions fébriles et douloureuses sont moins fortes chez les enfants que chez les adultes et moins intenses lorsqu'on associe T. A. B. et anatoxines. Il n'a pas vu d'incidents graves.

R. Clément, après emploi d'une technique voisine, mais utilisant des doses un peu différentes, ne donne pas de détails sur les réactions observées, qui semblent avoir été peu importantes, mais il signale qu'il a eu recours à ce

(1) Voy. TANON, Rapport sur l'âge minimum de la vaccination antityphoparathyphoïdique obligatoire (*Académie de médecine*, 22 décembre 1942).

(2) Rappelons que le vaccin T. A. B. de l'Institut Pasteur est un vaccin chauffé contenant par centimètre cube 4 milliards 200 millions de germes.

(3) Il contient pour un centimètre cube : 1 milliard 500 millions de bacilles d'Éberth, 700 millions de para A et de para B et 13 à 14 unités de chacune des anatoxines.

procédé parce qu'il avait été impressionné par de très fortes réactions constatées après injection du vaccin associé triple, formule initiale, aux doses prescrites (1).

En employant ce dernier vaccin avec la posologie précédemment rappelée, Boulanger-Pilet, chez 553 vaccinés, a compté 49 réactions locales fortes, soit 8,86 p. 100, et 138 réactions générales, soit 25 p. 100, avec 10 à 12 p. 100 dépassant 39° et durant plusieurs jours. Il a constaté également 4 réactions avec tendances syncopales, 6 albuminuries simples transitoires, 4 ictères légers

Il nous est arrivé d'observer avant septembre 1939, rarement il est vrai, quelques réactions locales ou générales assez fortes chez l'enfant, mais cependant aucun accident grave.

La mise en œuvre des vaccins de formule nouvelle a donné lieu aux remarques suivantes : Ramon et ses collaborateurs écrivent que « pour des milliers d'injections effectuées chez des enfants de trois à sept ans ou plus, aucune réaction grave ni aucun incident sérieux n'a été signalé par les médecins inspecteurs des écoles ou les assistantes sociales, qui, cependant, n'étaient pas tous fervents partisans de la vaccination ». Mme Vogt-Popp, chez 1 621 enfants vaccinés, dit n'avoir constaté que des réactions à peu près nulles. Il y a lieu de noter qu'un examen médical complet avait été pratiqué au préalable.

Nous nous sommes attaché à étudier de façon précise les réactions observées chez les enfants auxquels avait été injecté le vaccin de formule nouvelle. En adoptant la classification que nous avons proposée avec Alaize, il y a eu une « complication » vaccinale, sous forme d'un état fébrile, puis subfébrile, sans complications viscérales évoluant chez une fillette de huit ans, qui a duré trois semaines et qui semble relever d'une infection « sortie » à l'occasion de la vaccination. Il a guéri parfaitement sans séquelles. Une poussée urticarienne et une albuminurie simple ont été aussi constatées.

Quant aux « réactions » vaccinales locales ou générales qui dans l'ensemble ont été minimes, elles furent d'autant moins importantes que les enfants étaient plus jeunes. Le comportement dissemblable des sujets d'âges différents était particulièrement net chez les enfants d'une même famille. Plusieurs fois nous constations l'absence de réactions chez les petits âgés de trois à cinq ans, alors que les plus grands accusaient une réaction locale ou générale. Sur deux lots de 122 enfants, dont la température fut prise très régulièrement pendant plusieurs jours et qui furent minutieusement suivis, nous avons observé que, parmi 32 d'entre eux, âgés de moins de sept ans, 80,2 p. 100 n'ont eu absolument aucune réaction ou une température inférieure à 38° ; 9,3 p. 100 entre 38 et 39° ; 9,3 p. 100, 39°. Par contre, sur 90 sujets de plus de sept ans, on comptait 66,6 p. 100 restant apyrétiques ou ayant une température inférieure à 38° ; 20 p. 100 ayant entre 38 et 39°; 7 p. 100 atteignant 39° et 5,5 p. 100 ayant atteint une fois 40°. Nous avons, en outre, chez un grand nombre d'entre eux, confronté les réactions observées après vaccination et les résultats des intradermo-réactions pratiquées avant celle-ci avec le vaccin T. A. B. dilué au 1/10 d'une part et l'anatoxine diphtérique diluée au 1/50 d'autre part, laissant de côté l'anatoxine tétanique, qui, ainsi que nous avons pu nous en assurer, n'intervient pas dans le déterminisme des phénomènes d'allergie.

(1) CATHALA, avec, semble-t-il, un vaccin mixte double qu'il fut des premiers à employer, n'aurait pas eu d'incidents chez 300 à 400 enfants vaccinés. Même remarque de LEREBOULLET (*Société de pédiatrie*, 19 novembre 1940).

Il y a eu dans la presque totalité des cas un parallélisme entre les réponses positives fournies par l'un des deux tests et l'apparition de réactions locales ou générales, démoutrant ainsi l'intervention d'une sensibilisation spécifique. Si Tanon et Cambessédès (2) avaient préconisé une intradermo d'épreuve avant vaccination et constaté que l'enfant était beaucoup moins allergique que l'adulte, la confrontation des tests intradermiques et des résultats de la vaccination n'avait pas, à notre connaissance, été faite systématiquement sur un nombre important de sujets. Celle à laquelle nous avons procédé en confirme la valeur pratique. Nous avons fait les mêmes observations en ce qui concerne l'allergie diphtérique.

Contre-indications. — Nous ne ferons qu'indiquer les données essentielles. Il est admis à peu près par tous que, comme chez l'adulte, pour lequel les contre-indications sont aujourd'hui connues, la vaccination ne sera pas mise en œuvre chez les enfants ayant des lésions viscérales, de grandes maladies générales, des troubles importants de la nutrition, enfin des lésions cutanées. La tuberculose, quelle qu'en soit la localisation, est considérée par de nombreux pédiatres comme réalisant une contre-indication majeure (3).

Mais il y a plus, et de nombreux auteurs, dont Babonneix, Cathala, Hallé, Boulanger-Pilet, estiment qu'il peut y avoir danger à vacciner des enfants dont la cuti-réaction avait viré récemment, même si l'on ne trouve pas de signes cliniques ou radiologiques de primo-infection. Aussi conseillent-ils de s'assurer, le cas échéant, qu'il n'y a pas eu virage récent des tests tuberculiniques.

Nous croyons devoir insister, après d'autres d'ailleurs, sur une contre-indication importante réalisée par les néphropathies, le rein apparaissant comme un des organes les plus malmenés par les réactions vaccinales. Si tous les médecins s'abstiennent de vacciner les enfants porteurs de lésions manifestes avec troubles fonctionnels, un problème parfois délicat à résoudre est celui de la vaccination des sujets chez lesquels on découvre, lors de l'examen prévaccinal, une albuminurie. Certes, il est classique de s'abstenir chez ceux dont les urines contiennent des cylindres ou des hématies. Mais ces modifications cytologiques sont souvent absentes après examen pratiqué au repos. Aussi nous avons l'habitude de chercher à les révéler en faisant accomplir un effort (une marche prolongée, dès que l'enfant est un peu grand) qui fait apparaître parfois l'hématurie, voire même la cylindrurie. En outre, nous ne manquons pas de rechercher chez ces sujets un état d'allergie décelable par les intradermo-réactions au T. A. B. et à l'anatoxine diphtérique, et nous nous abstenons chez ceux qui ont une albuminurie même simple, mais sont nettement allergiques (4). En nous en tenant à ces règles, nous n'avons jamais eu d'ennuis. A ce propos, notons que, si les intradermo-réactions ne peuvent être mises en œuvre avant toute vaccination, elles trouvent leur utilité chez ceux pour

(2) Les auteurs avaient proposé le T. A. B. dilué au quart ; après de nombreuses épreuves d'essai chez des sujets allergiques ou non, nous avons adopté la dilution au dixième.

(3) Coffin estime cependant qu'on peut, avec des doses fractionnées de vaccin T. A. B. dilué en eau physiologique, vacciner certains tuberculeux, mais une telle technique ne peut être employée pour la vaccination associée.

(4) On pourrait éventuellement pratiquer chez ces sujets, ainsi qu'il a été recommandé, des vaccinations par petites doses répétées, mais en réalité il faudrait, pour éviter toute réaction générale ou participation rénale éventuelle, opérer par injections intradermiques, car par voie sous-cutanée il semble exister un seuil réactionnel, et il est souvent difficile, ainsi que des observations récentes nous l'ont montré, de connaître les doses à partir desquelles le sujet réagira parfois violemment.

lesquels on a particulièrement à redouter une réaction ou une complication, et les albuminuriques sont de ceux-là.

On comprend donc aisément, ces restrictions étant faites, que la plupart des pédiatres aient été d'accord (1) pour souhaiter que la vaccination soit effectuée par le médecin de famille, qui connaît parfaitement les enfants qu'il aura à vacciner et choisira le moment opportun. Il est possible cependant de procéder à une immunisation dite collective avec le vaccin triple associé, mais dans ce cas, et du fait de l'adjonction des antigènes typho-paratyphoïdiques, qui restent malgré tout les plus agressifs, on s'entourera de toutes les précautions désirables. Mme Vogt-Popp insistait sur le fait que la vaccination triple avait pu être menée à bien, à Suresnes, grâce au concours de médecins inspecteurs connaissant les enfants, souvent depuis longtemps, et d'un service social bien organisé. Pour les enfants du centre médico-social dont nous nous occupions, le concours de médecins avertis, connaissant médicalement les enfants et les familles, aidés par des assistantes instruites et dévouées, a permis également de procéder sans incidents aux vaccinations.

Ajoutons que celles-ci ont toujours été parfaitement acceptées par les familles, qui, lorsqu'on leur proposait de substituer au vaccin associé double le vaccin triple (T. A. B., diphtérie, tétanos), ne nous ont jamais opposé le moindre refus.

Efficacité. — On sait que les résultats obtenus chez l'adulte (et dans l'armée, en particulier, où elle était obligatoire depuis 1936) par la vaccination associée triple ont été des plus satisfaisants (2). L'efficacité de cette méthode, aussi bien pour la préservation des infections typhoparatyphoïdiques que de la diphtérie et du tétanos, est apparue nettement d'après les données d'ordre immunologique et statistique.

Mais on pourrait objecter que ces faits ne permettent pas de conclure à la valeur immunisante du vaccin chez l'enfant, dont certains ont dit qu'il répondait moins bien que l'adulte aux incitations vaccinales.

Bien qu'il soit moins facile de prélever chez l'enfant le sang destiné aux titrages, en particulier de l'anatoxine diphtérique et tétanique, ceux-ci ont pu être effectués et ont prouvé que l'enfant s'immunisait de façon satisfaisante. Il est cependant plus difficile d'obtenir des statistiques du type de celles réalisées dans des collectivités comme l'armée.

Nous retiendrons seulement les quelques données suivantes :

Les médecins qui ont employé la vaccination associée triple, soit réalisée extemporanément, soit du type de la formule initiale, n'ont pas signalé d'échecs de la méthode.

Avec le vaccin de formule nouvelle, les titrages des antitoxines diphtérique et tétanique et des agglutinines (3) pour les *Salmonella* ont donné des résultats immunologiques satisfaisants à Ramon et ses collaborateurs, et à Melnotte et Pierquin.

(1) Voy. *Vœu de la Société de pédiatrie* (janvier 1941) invitant les familles à vacciner les enfants dès l'âge de trois ans après examen approfondi des sujets à vacciner et estimant que le médecin de famille semble être le mieux indiqué pour apprécier les contre-indications.

(2) Voy. travaux de DOPTER; SACQUÉPÉE, PILOD et JUDE; PILOD; MEERSMANN; LIÉGEOIS, SOHIER et AUJALEU, etc...

(3) Bien que l'on ne puisse, du fait de l'apparition d'agglutinines, conclure à la valeur immunisante d'un vaccin, leur présence traduit cependant une réponse satisfaisante de l'organisme. Or, après titrage des agglutinines H et O, les résultats ont été comparables avec les vaccins ancienne et nouvelle formule.

Nous n'avons pu, surtout en raison des difficultés matérielles, titrer en série les antitoxines tétanique, diphtérique et les agglutinines antityphoparatyphoïdiques.

Nous avons, par contre, pu suivre ou faire suivre tous les enfants vaccinés au cours des deux dernières années. Nous n'avons jamais constaté chez eux l'évolution d'une des trois affections contre lesquelles ils étaient immunisés. Certes, on ne saurait, du fait du nombre relativement peu élevé d'enfants et de la durée de l'observation, en inférer que la protection est satisfaisante. Notons, cependant, que les deux tiers de nos sujets vaccinés vivaient dans un centre urbain où ont sévi des épidémies de diphtérie et d'infections paratyphoïdiques, et nous avons pu observer, par exemple, une fièvre paratyphoïde B chez une enfant non vaccinée, alors que sa sœur ayant reçu le vaccin triple restait indemne à un moment où elle aurait pu également être touchée, l'origine lactée de l'infection apparaissant comme la plus vraisemblable.

La vaccination associée triple, antityphoparatyphoïdique, antidiphtérique et antitétanique, peut être mise en œuvre dès la deuxième ou la troisième année, c'est-à-dire à l'âge où légalement les enfants doivent être immunisés contre la diphtérie et le tétanos.

Les réactions vaccinales pratiquement toutes en rapport avec une allergie aux antigènes typhoparatyphoïdique ou diphtérique sont d'autant moins importantes que l'enfant est plus jeune.

Sous réserve d'un examen médical soigneux permettant d'éliminer ceux qui présentent des contre-indications, on n'observe qu'un minimum de réactions ou de complications vaccinales, et pas d'incidents graves.

Le vaccin associé triple de formule nouvelle de Ramon et ses collaborateurs, d'emploi commode, apparaît comme étant le mieux adapté aux enfants et le mieux toléré par eux.

Si l'on ne dispose pas des importantes statistiques qui ont démontré chez l'adulte la remarquable efficacité de la vaccination antityphoparatyphoïdique simple ou associée, les constatations faites à ce jour laissent à penser qu'on peut en attendre les mêmes résultats chez l'enfant.

Ne pouvant donner une bibliographie complète, nous nous bornerons à indiquer quelques travaux où l'on trouvera d'autres références : CATHALA, *Paris médical*, 1937, p. 355. — *Bull. Soc. pédiatrie*, 1939-40, nº 11, p. 592 ; nº 12, p. 636 à 662 (Notes ou interventions de MM. Armand-Delille, Cathala, Coffin, R. Clément, Boulanger-Pilet, Grenet, Hallé, Huber et Cambessédès, Lelong, Lesné, Lereboullet, Ribadeau-Dumas, Terrien, Vogt-Popp). — LEMIERRE, *Thérapeutique médicale* LOEPER, Masson, 1935, p. 347. — RAMON, BOIVIN, LOISEAU, LAFAILLE, LEMÉTAYER, *Académie de médecine*, t. CXXV, 1941, p. 26. — TANON et CAMBESSÉDÈS, *Rev. franç. puéric.*, t. XI, 1934, nºs 3 et 5. — TIXIER, *Rev. méd. franç.*, 1941, p. 203 ; *Vie médicale*, 1932, nº 4, p. 170 à 182 (enquête auprès des principaux pédiatres sur la vaccination antityphoparathyphoïdique chez l'enfant). — SOHIER et ALAIZE, *Revue immunologique*, 1943, t. VIII, p. 173). — ALAIZE, *Thèse de Lyon*, 1941.

ERRATUM

Dans l'article du *Paris médical* du 10 mai 1944, de Maurice Villaret et P. Grellety-Bosviel sur la *Pression veineuse* et la *Circulation de retour*, p. 91, 8e et 30e ligne de la 1re colonne, lire « *anisergies circulatoires* » et non asynergies circulatoires, ces phénomènes ayant, en effet, justement pour caractère d'être le plus souvent synergiques.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 6-44. — Dépôt légal nº 122, 2e trimestre 1944. 855. — Nº d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

APOPLEXIE SÉREUSE SYPHILITIQUE SPONTANÉE SANS ACTE THÉRAPEUTIQUE

PAR

G. MILIAN.

D. F..., journalier, est entré dans notre service le 20 juin 1921 pour une gale impétigineuse avec ecthyma.

Il a en outre sur le gland et le sillon balano-préputial trois petites cicatrices, reliquats de trois chancres syphilitiques apparus en juillet 1920 et pour lesquels il a reçu trois injections intramusculaires et deux injections intraveineuses de novar. Il n'a pas fait d'autre traitement et n'a jamais eu d'autres accidents. Mais il présente aujourd'hui cependant une *adénopathie inguinale* du volume d'un œuf de pigeon, ainsi que quelques autres ganglions plus petits, durs et mobiles.

Le pouls est lent, aux environs de 58. La tension artérielle est au Pachon de 22 maxima, 12 minima. Les bruits et le rythme du cœur sont normaux. Les réflexes achilléens et rotuliens sont normaux. Le poumon est normal, sauf une légère submatité du sommet droit en arrière. Il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines. Il a presque constamment de la diarrhée, contractée au Maroc. Le foie est un peu augmenté de volume et douloureux à la pression.

Le malade, pâle et légèrement bouffi, présente une teinte jaunâtre des téguments et des conjonctives. Gros buveur, il accuse dans le passé 5 à 6 litres de vin par jour, se plaint de troubles dyspeptiques : pituites matinales, anorexie. Il est marié ; il a un enfant de seize ans, vigoureux et bien portant.

Sa réaction de Wassermann est négative (SW = 0). Il est mis dès le lendemain de son entrée, le 21 juin, au traitement habituel de la gale par le polysulfure de potassium, et d'emblée le prurit s'atténue. Le malade se trouve mieux. Il ne présente aucun malaise et, nous insistons sur ce fait, n'accuse aucune céphalée, même légère. Il répond normalement aux questions qu'on lui pose. Rien ne permet de prévoir le syndrome qui brutalement va apparaître.

Dans la nuit du 21 au 22 juin, il est pris brusquement de *secousses convulsives*, perd connaissance. Nous le trouvons le matin, à la visite du 22 juin, dans le *coma*, la respiration stertoreuse, un peu d'écume sanglante aux lèvres. Sous nos yeux, les convulsions signalées la nuit se reproduisent sous forme de secousses cloniques localisées au côté gauche : membre supérieur, membre inférieur, face, c'est-à-dire *sous forme hémiplégique*, durant une minute environ, pour réapparaître à deux reprises dans l'espace d'une demi-heure. Elles se développent sans cri initial, sans émission d'urine. Dans leur intervalle, les membres sont dans la *résolution* ; la tonicité est cependant moindre du côté gauche ; les traits sont légèrement déviés à droite, les yeux entr'ouverts, le regard vague, les pupilles dilatées. La langue présente sur le bord gauche des traces de morsure. La température atteint 37°,8. La tension artérielle marque 23-11. Les urines sont rares, hautes en couleur, fortement albumineuses (1 gramme au tube d'Esbach). Il n'existe pas de raideur de la nuque. Pas de signe de Kernig. La *ponction lombaire* montre un liquide clair, très hypertendu, riche en albumine (0gr,50) et en *lymphocytes* (200). La réaction de *Wassermann est fortement positive* (+ + +).

Dans la journée, les secousses convulsives s'atténuent et disparaissent, mais le malade reste dans un état subcomateux, sans retour à la connaissance. Le côté gauche est parésié, les réflexes tendineux sont diminués de ce côté, le réflexe plantaire est en flexion. Le soir, la température atteint 40°,8.

Le 23 juin, les convulsions ont disparu, mais l'état reste grave. Le malade, sorti de sa torpeur, est obnubilé, avec crises de bâillement et grincement des dents. On observe une certaine raideur de la nuque, et le signe de Kernig existe faiblement. La température, qui le matin était 38°,4, tombe le soir à 38°.

Le 24 juin, injection intraveineuse de 30 centigrammes de novarsénobenzol ; des phénomènes délirants extrêmement graves font leur apparition, avec hallucinations, loquacité extrême et, par instants, véritables accès de fureur. Complètement sorti du coma, il prend maintenant part à ce qui se passe autour de lui. Il parle haut, d'un ton menaçant, refuse de se laisser examiner : « Je suis perdu, ce n'est pas la peine. » Il se tient assis sur le bord du lit, voulant à tout prix se lever pour se défendre contre des ennemis imaginaires. Il voit des policiers lancés à sa poursuite et qui viennent l'arrêter pour un vol qu'il a commis. Il s'imagine que tout le monde lui en veut, médecins compris, et voit des photographes qui essaient de le surprendre à la fenêtre. Puis sans transition il devient euphorique, se met à rire en disant : « Je n'ai pas le sou », et semble en avoir un grand contentement. Il refuse énergiquement de répondre aux questions et affecte de ne pas regarder le médecin qui l'interroge.

A l'examen, couvert de sueurs sur les membres inférieurs, il présente une légère raideur de la nuque, un léger Kernig, pas de trismus. Les réflexes tendineux sont normaux, le réflexe plantaire est impossible à rechercher. L'ulcération traumatique du bord gauche de la langue, due à la morsure, est recouverte d'un enduit diphtéroïde. Les urines restent rares (500 centimètres cubes) et albumineuses (50 centigrammes) ; température : 37°,2-37°,8. On n'observe ni tremblement ni aucun des signes habituels du delirium tremens, ni facies vultueux, ni hallucinations zootiques.

Les mêmes troubles d'excitation se produisent la nuit suivante et le lendemain. Le malade est agité toute la nuit ; il se promène dans la salle, empêchant les autres malades de dormir. Le 25 juin au matin, il reste très loquace et très agité, veut à tout prix se lever, saute sur l'infirmier qui distribue le vin à ses voisins de lit, arrive à s'échapper et à sortir de la salle. Puis il se calme et rentre se coucher. Pas plus que la veille il ne présente de tremblement ni d'hallucinations zootiques. A aucun moment il ne se plaint de céphalée. Température, 37°,6,-38°, Pas de raideur de la nuque. Pas de Kernig.

Dans la soirée, les idées délirantes cessent et le malade s'endort.

26 juin. — Le malade dort au moment de la visite. Il est calme. Température, 37°,2-37°,4. L'albumine a complètement disparu.

27 juin. — Très calme, a bien dormi la nuit. Il n'a plus d'hallucinations, se plaint seulement de courbature générale. Il accuse maintenant une *céphalée* assez vive qui a débuté la veille, dans la soirée. Température, 37°,2-37°,4.

28 juin. — Amélioration générale. Le malade se trouve bien. La température matinale est 37°,4. Une deuxième injection de 30 centigrammes de novar est pratiquée. Le soir, la température monte à 39°,2.

29 juin. — Depuis hier soir le malade tousse beaucoup. A l'auscultation, gros râles bulleux disséminés dans les deux poumons, avec prédominance à la base gauche. Pas d'expectoration.

Température, 38°,4-38°,2. Les urines contiennent de nouveau une petite quantité d'albumine (traces).

30 juin. — Les râles persistent. A la base gauche, en arrière, foyer de submatité avec augmentation des vibrations, souffle tubaire et râles sous-crépitants. Le malade expectore des crachats aérés, visqueux, légèrement rouillés, où l'on décèle le pneumocoque.

Température, 38°-38°,2.

3 juillet. — Nouveau foyer broncho-pulmonaire au sommet droit. La dyspnée est intense, le facies pâle, un peu cyanotique. Les signes physiques de la base s'atténuent. L'expectoration reste abondante. Œdème des membres inférieurs. Les urines contiennent toujours des traces d'albumine. Le cœur est bien frappé. P. = 90.

La réaction de Wassermann pratiquée de nouveau dans le sérum sanguin est légèrement positive (SW +). Il n'a été pratiqué *à cette époque* que la réaction de Bordet-Wassermann classique, les autres n'étant pas encore nées.

Peu à peu les signes pulmonaires s'amendent et l'état général s'améliore. Des symptômes cérébraux du début, il

ne reste plus de traces. Le traitement arsenical est continué sans incidents.

Il s'agit donc d'un patient qui, un an après un chancre syphilitique soigné au début par trois injections intramusculaires, deux intraveineuses et rien depuis, fait, au cours d'une gale impétigineuse pour laquelle il est entré dans mon service, une attaque d'*épilepsie jacksonienne* avec *accès subintrants*, généralisation et coma qui dure deux jours. Au sortir du coma, il est pris pendant quarante-huit heures encore d'un violent accès de *manie aiguë avec délire* de négation, idées de persécution, hallucinations visuelles, confusion mentale.

Malgré l'alcoolisme du malade, qui a peut-être imprimé au délire une violence inaccoutumée, la syphilis est certainement la cause de ces accidents, car la *ponction lombaire* a révélé une lymphocytose à 200 éléments par millimètre cube, avec albuminose à 0,50, et la réaction de Bordet-Wassermann du liquide céphalo-rachidien était fortement positive. Une injection intraveineuse de *novarsénobenzol* à 0,30 a amené la guérison rapide de ces graves accidents, car deux jours après celle-ci tous les phénomènes cérébraux avaient disparu.

Le *traitement au 914 fut continué* (30-30-30-45 $\frac{60-75}{3}$) et par l'huile grise sans retour offensif; mais le soir de la deuxième injection il fut pris de phénomènes pulmonaires, broncho-pneumonie de la base gauche, qui d'ailleurs fut peu intense et de courte durée, et a sans doute été déclenchée par l'action biotropique de l'injection de novarsénobenzol chez ce sujet à gale pyodermitique.

Mais le point qui nous paraît le plus important à mettre ici en relief, c'est la symptomatologie de ce *syndrome spontané*, aux composantes identiques à celles de l'*apoplexie séreuse* : *épilepsie*, *coma*, *délire* et *confusion mentale*, survenu en période secondaire chez un syphilitique non traité et n'ayant reçu aucun traitement depuis plusieurs mois.

Les phénomènes méningés cliniques, à part un vague Kernig passager, étaient ici à peu près nuls, comme dans l'apoplexie séreuse. Il y avait seulement une forte lymphocytose (200 par millimètre cube) avec albuminose, comme dans les formes délirantes de l'apoplexie séreuse que nous avons décrites (1).

La seule différence bien minime d'ailleurs est dans le début de l'épilepsie généralisé par l'épilepsie jaksonienne.

L'épilepsie jacksonienne, avec hémiparésie observée ici est le résultat d'une irritation des lobes frontaux. Or elle a été suivie de phénomènes délirants : manie aiguë, confusion mentale et peut-être hallucinations visuelles plus psychiques que réelles, délires de négation et de persécution. Il est donc permis de penser que ces troubles délirants relèvent vraisemblablement de troubles des lobes frontaux, et non pas seulement des troubles de l'idéation sans substratum des spiritualistes.

Pour en revenir à notre sujet, nous voyons donc que *la syphilis est capable à elle seule de réaliser le syndrome interthérapeutique, dit apoplexie séreuse*, attribué au 914; on est donc en droit de continuer le traitement antisyphilitique malgré l'apparition de cette apoplexie au cours du traitement, action biotropique directe. C'est ce que nous avons fait avec plein succès dans le cas que nous avons rapporté à la Société de dermatologie en mars 1944.

(1) MILIAN, Les accidents cérébraux des arsenicaux (*Revu française de dermatologie et de vénéréologie* 1937, p. 38).

Il va sans dire que la continuation du traitement par le médicament causal n'a rien d'obligatoire; que, si on le fait, il est nécessaire d'augmenter la dose. Mais il est préférable d'employer un autre médicament, tel que le mercure sous forme d'huile grise, car on risque moins de provoquer de nouvelles réactions biotropiques.

Nous faisons remarquer également que ce fait confirme la loi que nous avons érigée : *tout accident survenant au cours d'un acte thérapeutique et qui a son analogue dans la pathologie infectieuse n'est ni toxique, ni d'intolérance, mais infectieux.*

Cette apoplexie séreuse est ici de nature syphilitique : si elle se réalise au cours du traitement antisyphilitique, c'est la syphilis et non le médicament qui est en cause.

LA CHORÉE FIBRILLAIRE DE MORVAN

SA PARENTÉ AVEC L'ACRODYNIE

PAR

Jean LEREBOULLET et **Raymond ROGÉ**
Médecin des hôpitaux — Chef de clinique à la Faculté

Affection relativement rare, mais probablement bien souvent méconnue, la chorée fibrillaire de Morvan mérite cependant de retenir l'attention en raison de sa parenté avec l'acrodynie et du problème pathogénique qu'elle se trouve ainsi poser.

Cette affection fut décrite pour la première fois par Morvan en 1890 qui en rapporte un cas typique et quatre cas atténués assez discutables. Cette observation reste isolée, au moins dans la littérature française, et il faut attendre 1930 pour voir Mollaret en publier un nouveau cas. Depuis, plusieurs observations ont été publiées par Colin et Dutil, Roger et ses collaborateurs, Porot, Chavany et Chaignot, Lambrechts, Gernez-Rieux ; l'important mémoire de H. Roger, en 1935, en réunit onze observations (1).

Depuis ce mémoire, de nouvelles observations sont rapportées par Roger (deux observations), Langeron, René Martin et Delaunay, Puig, Bodson, Journé et Jospin, enfin par Delmas-Marsalet, Lafon et Faure (2), dont le mémoire contient une importante bibliographie à laquelle nous renvoyons.

Nous-mêmes (3) en avons récemment observé, à la clinique neurologique de la Salpêtrière, dans le service de notre maître, le professeur Guillain, une observation particulièrement typique qui porte à 20 le nombre des cas actuellement publiés de cette affection.

Louise L..., âgée de quarante-six ans, est admise le 11 août 1942 dans le service pour des manifestations douloureuses et des troubles de la marche. Elle ne présente aucun antécédent pathologique digne d'être noté en dehors d'un eczéma des extrémités survenant par poussées depuis 1927. Sans aucun prodrome, de quelque nature qu'il soit, la malade

(1) H. ROGER et J. ALLIEZ, La chorée fibrillaire de Morvan) *Marseille médical*, 72e année, n° 8, 15 mars 1935, et n° 9, 25 mars 1935, p. 333 — 403).

(2) DELMAS-MARSALET, LAFON et FAURE, Un cas de chorée fibrillaire de Morvan (*Journal de médecine de Bordeaux*, n° 16, 30 juillet 1941, p. 691-698).

(3) JEAN LEREBOULLET et RAYMOND ROGÉ, Chorée fibrillaire de Morvan et acrodynie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 10 mars 1944).

a éprouvé une *gêne progressive de la marche* — lourdeur des membres inférieurs, dérobement des jambes — l'obligeant à limiter son activité, puis la confinant dans son fauteuil, sans qu'elle soit pourtant obligée de s'aliter.

Parallèlement aux troubles moteurs sont apparues des *algies diffuses*. Elles ont débuté aux membres inférieurs, simultanément dans les muscles postérieurs des jambes et des cuisses.

C'étaient des douleurs profondes, permanentes, ne semblant pas subir d'exacerbations paroxystiques, non modifiées par le repos. L'intensité de ces douleurs ne semblait aucunement jouer dans le déterminisme des troubles de la marche. Ces deux ordres de phénomènes ont persisté pendant un mois, et leur aggravation progressive a obligé la malade à s'aliter.

Les algies, sans pour cela disparaître aux membres inférieurs, se sont étendues aux lombes et aux muscles scapulaires et cervicaux sans changer de caractère.

Cette affection, qui dure depuis un mois et demi, ne s'est accompagnée à aucun moment de troubles de l'état général ; la température est constamment restée normale.

La malade est de très petite taille et de proportions menues. Son facies attire l'attention, il est fort animé, les pommettes sont rouges, les yeux très brillants, le front moite. Cet aspect correspond à une sensation permanente de chaleur, et au courant de l'examen nous avons été frappés par une *sudation exagérée* en dehors de toute élévation de la température centrale. Les draps sont froissés et humides d'une abondante transpiration, et la malade se plaint de véritables crises sudorales survenant la nuit comme le jour, profuses et généralisées à tout le corps, l'obligeant à changer fréquemment de linge.

Il existe en outre un syndrome *acroparesthésique* très net. Les extrémités, particulièrement les mains, présentent un aspect spécial, elles sont rouges, chaudes et douloureuses.

La couleur de la paume et de la plante est d'un rouge assez vif, avec un luisant qui rappelle l'érythromélalgie ; tout comme dans ce syndrome, les extrémités sont le siège de fourmillements et même de brûlures, dont l'intensité est néanmoins beaucoup plus faible que celle des douleurs profondes de la racine des membres.

On note enfin une très fine desquamation palmo-plantaire.

L'examen du *psychisme* permet de noter un degré léger d'agitation et une certaine anxiété avec une petite note mélancolique, surtout conditionnée par les douleurs et la crainte que la malade éprouve « de ne jamais guérir ».

La malade se plaint enfin d'une *insomnie persistante* qui s'est installée au bout d'une dizaine de jours (et qui persistera pendant toute l'évolution de la maladie).

Cette insomnie n'est pas calmée par les différents hypnotiques qui lui ont été administrés.

Il s'agit en somme d'un *syndrome acrodynique* des plus typiques. Ce syndrome est complété par la constatation d'une *hypertension artérielle* à 17,5-9, chiffre très supérieur à celui de notre malade en temps normal ; par contre, le pouls est peu accéléré à 90.

Ce syndrome reste isolé pendant quelques jours, mais bientôt une recherche attentive nous permet de noter l'apparition de *fibrillations musculaires*. Ces contractions fibrillaires n'ont pas attiré l'attention de la malade, qui ne les perçoit pas. Elles sont particulièrement nombreuses aux membres inférieurs, siégeant surtout au niveau des cuisses, plus marquées cependant à gauche. Elles existent également, quoique en nombre restreint, au niveau de la partie supérieure du tronc et à la racine des membres supérieurs. Elles sont incessantes et n'ont pas besoin d'être réveillées par les excitations habituelles. Ce sont de minimes ondulations qui n'entraînent aucun déplacement des membres, ni même des muscles sur lesquels elles surviennent.

L'examen du *système nerveux* montre un léger trouble de la démarche, qui est possible, mais à petits pas, très incertaine, la malade ne pouvant garder son équilibre. Il n'existe cependant aucun trouble cérébelleux. La station debout ne montre pas de signe de Romberg.

La force segmentaire n'est pas touchée.

Il n'y a pas d'atrophie musculaire. Le tonus semble normal. Les réflexes tendineux sont vifs. Les cutanés abdominaux sont abolis. Le réflexe cutané plantaire est indifférent des deux côtés. Il n'existe pas de troubles des différentes paires craniennes. Les systèmes cérébelleux et labyrinthique sont intacts. Les sensibilités paraissent normales, hormis une légère douleur à la pression des masses musculaires du mollet et de la face postérieure de la cuisse.

Il n'y a pas de troubles des sphincters.

L'examen somatique complet ne montre aucune anomalie : l'auscultation cardio-pulmonaire est normale ; le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

L'examen du liquide céphalo-rachidien est également absolument normal ; tension 14 (couchée), liquide clair ; albumine, 0,22 ; lymphocytes, 2,4. Réaction de Pandy et de Weichbrodt négatives. Bordet-Wassermann négatif Benjoin colloïdal 0000022200000000.

Dans le sang, la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

La numération globulaire, l'examen des lames de sang, le temps de saignement, le temps de coagulation sont normaux

Sur ce tableau de fond se sont greffés quelques épisode aigus passagers dignes d'être notés.

Ce furent tout d'abord, à quinze jours d'intervalle, deux *crises abdominales extrêmement douloureuses*. Douleurs abdominales diffuses à maximum épigastrique. L'abdomen était souple, mais la moindre palpation était « atrocement » douloureuse. La première crise n'a duré qu'une dizaine de minutes et ne s'est accompagnée d'aucun symptôme digestif.

La seconde a duré deux jours, s'est accompagnée d'une diarrhée profuse ; là encore, tous les symptômes ont disparu aussi brutalement qu'ils étaient apparus.

Entre ces deux épisodes abdominaux douloureux, on note à deux reprises l'apparition d'une *éruption* dont les éléments, non prurigineux, sont assez polymorphes, pointillé rouge, macules très légèrement surélevées, placards de petite dimension de couleur violacée, siégeant d'abord aux régions déclives du tronc, puis s'étendant aux membres. La durée en a été brève, trois à quatre jours. Ces éruptions ont été accompagnées d'une augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises sudorales, sans élévation thermique.

Enfin, une curieuse *crise de raideur et de tremblement* est survenue un jour et a disparu en quelques minutes. Brusquement, lors de la première crise douloureuse abdominale, la malade s'est assise sur son lit, présentant une angoisse extrême. Elle s'est plainte d'une tension douloureuse des globes oculaires, disant : « Mes yeux vont éclater ! »

Puis apparut une contracture généralisée de la nuque et du tronc s'accompagnant d'un tremblement massif des membres inférieurs et supérieurs.

Les yeux demeurèrent fixes pendant une dizaine de minutes, donnant à la malade un aspect hagard, puis tous les signes disparurent brutalement sans laisser de traces.

Signalons enfin l'apparition également brutale et inopinée de nombreuses *ecchymoses spontanées* irrégulièrement réparties sur les membres inférieurs. Elles ont disparu en quelques jours suivant le mode habituel.

L'évolution a été régulièrement dégressive à partir de la troisième semaine.

La malade a quitté le service au début d'octobre en excellent état, tous les symptômes ayant complètement disparu.

Nous l'avons revue par la suite, et elle nous a signalé qu'elle avait présenté deux mois plus tard une rechute, marquée par la réapparition de tous les symptômes, en particulier des douleurs des membres inférieurs et des troubles de la marche. Cette rechute a duré un temps égal au premier épisode.

La thérapeutique instituée a été faite de calmants, inopérants, il faut le dire, d'hypnotiques n'ayant aucune action sur l'insomnie. Des injections intraveineuses de formine

iodée, des injections sous-cutanées d'acétylcholine ont été abandonnées au bout d'une quinzaine de jours, en raison de leur inefficacité. Des séances d'irradiation par les *rayons ultra-violets* nous ont, par contre, semblé amener une sédation réelle et rapide des douleurs et de l'insomnie.

ÉTUDE CLINIQUE. — Le tableau de la chorée fibrillaire de Morvan tel qu'on le retrouve dans notre observation est extrêmement caractéristique et réalise tout un ensemble symptomatique dont les contractions fibrillaires ne constituent qu'un des éléments. Il est caractérisé par l'association de fibrillations musculaires, de phénomènes algiques, d'un syndrome neuro-végétatif, de troubles psychiques, d'une altération de l'état général, auxquels peuvent s'associer quelques symptômes accessoires d'atteinte viscérale ou d'atteinte du système nerveux.

1° **Fibrillations musculaires.** — Ce sont de petites ondulations qui n'intéressent que quelques fibres musculaires. Souvent perçues et remarquées par le malade, elles n'entraînent en général aucune gêne. Leur diffusion, leur rapidité les différencient des contractions fibrillaires de la sclérose latérale amyotrophique, et leur caractère parcellaire des myoclonies vraies.

Il est assez particulier à la maladie de Morvan de les rencontrer simultanément, à peu près dans toutes les parties du corps. Mais leur siège électif se trouve au niveau des membres inférieurs — muscles du mollet et de la cuisse. Le tronc est peu touché, les membres supérieurs sont atteints surtout au niveau de leur racine, la face est ordinairement respectée.

Le repos ne les calme pas, et le sommeil ne les arrête pas. Il n'est guère besoin de les réveiller par les excitations habituelles, comme dans la sclérose latérale amyotrophique. Elles sont incessantes, « naissant et disparaissant sur place, et donnant, par leurs combinaisons incessantes, une véritable impression de grouillement vermiculaire » (Mollaret).

Par moment, éclatent, d'autre part, des accès de secousses fibrillaires parcourant la totalité d'un muscle d'une extrémité à l'autre et réalisant un mouvement d'ondulation très spécial.

Il existe en outre, à titre rare, des myoclonies véritables correspondant à la contraction globale d'un muscle ou d'une partie importante de celui-ci.

On rencontre parfois enfin quelques secousses déplaçant les gros orteils ou les doigts, soit latéralement, soit dans le sens flexion-extension ; elles se produisent brusquement, mais le déplacement obtenu demeure très minime.

2° Les **algies** sont constantes à des degrés différents. Elles se présentent suivant deux variétés : algies superficielles siégeant en général aux extrémités, à type de paresthésies, de brûlures qui peuvent devenir intolérables, ce sont de véritables causalgies comportant tous les caractères de ces douleurs ; algies profondes à type de broiement, siégeant aux quatre membres et plus marquées à la racine, très intenses, continues, sujettes parfois à des renforcements paroxystiques.

3° Le **syndrome neuro-végétatif** comporte un syndrome acro-pathologique, des crises sudorales, des éruptions cutanées, de la tachycardie et de l'hypertension artérielle.

a. Le *syndrome acro-pathologique* est caractérisé par les algies superficielles de type causalgique que nous avons signalées plus haut. En outre, dans nombre de cas, les extrémités, surtout leur face dorsale, prennent une coloration qui varie du rose au rouge parfois vif, comparable à celle de l'acrodynie ou de l'érythromélalgie. La peau est luisante ; les mains et les pieds sont quelquefois gonflés par un œdème dur, non douloureux à la pression. Froides le plus souvent, chaudes plus rarement, les extrémités sont toujours le siège d'une sudation anormale qui s'intensifie par accès. Cet érythème desquame par vastes lambeaux ; plus rarement on observe une desquamation furfuracée.

b. Des *crises sudorales* d'une rare intensité sont signalées dans toutes les observations (sauf celle de Colin et Dutil) : sueurs profuses survenant par crises de longue durée, mouillant le linge et parfois même le matelas, obligeant les malades à se changer fréquemment. Elles sont rebelles à tout traitement et constituent un des symptômes essentiels de la maladie.

c. Des *éruptions cutanées* diverses sont parfois rencontrées, soit à type de sudamina, soit d'aspect vésiculeux, soit encore d'apparence polymorphe. Ces éruptions ont pu, dans certains cas, s'infecter et entraîner des complications graves, lésions rénales, voire même septicémie, comme dans le cas princeps de Morvan.

d. Une *tachycardie permanente* est signalée dans plusieurs observations (Mollaret, Porot, Lambrechts, Roger, Delmas-Marsalet).

e. Une *hypertension artérielle* est signalée également dans plusieurs cas (Lambrechts, Mollaret, H. Roger, Delmas-Marsalet). Chez notre malade, la tension artérielle est passée de 13 à 17 1/2-5 pendant la maladie et est retombée à 11 1/2-6 après la guérison.

4° Les **troubles psychiques** et l'**insomnie** constituent le dernier des grands signes de la maladie.

L'insomnie est constamment rapportée. Favorisée, certes, par les douleurs et les crises sudorales, elle fait néanmoins partie d'un tableau psychique particulier.

Dans celui-ci dominent : l'anxiété, l'impatience, l'irritabilité, l'agitation physique et psychique, dont l'intensité rappelle d'assez près l'état hypomaniaque. Mais ces symptômes de base, inégalement rencontrés dans les différentes observations, peuvent s'exagérer jusqu'à la confusion mentale avec pseudo-hallucination (Gernez-Rieux) et jusqu'au délire triste précédant la mort, dans le cas princeps de Morvan.

5° Tous ces troubles ont habituellement pour corollaire une importante altération de l'**état général**, avec un amaigrissement notable.

6° Le **système nerveux** cérébrospinal est habituellement indemne. On a cependant noté dans quelques observations de légers troubles parétiques (qui existaient au début chez notre malade), quelques troubles de l'équilibre sans modification des épreuves labyrinthiques, des modifications des réflexes tendineux, le plus souvent un peu vifs, parfois diminués (Mollaret, H. Roger) ou même abolis (Gernez-Rieux, H. Roger) à une période tardive de la maladie.

Le réflexe idio-musculaire est parfois exagéré (Mollaret, Porot), et il peut même exister une véritable réaction myotonique (Mollaret). L'absence d'atrophie musculaire est de règle. Une certaine hypotonie des membres inférieurs a été signalée (Mollaret, Delmas-Marsalet).

Les sensibilités objectives ne paraissent pas troublées. Tout au plus signale-t-on parfois quelques douleurs à la pression des masses musculaires du mollet et de la cuisse (H. Roger, notre cas). Les sphincters sont indemnes.

Un symptôme assez particulier mais rare est constitué par de curieuses *crises de contracture et de tremblement* signalées par H. Roger. Nous les avons retrouvées à peu près semblables dans notre observation.

Il s'agit d'une contracture prédominant à l'extrémité céphalique, mais s'étendant à la nuque, au rachis.

Elle s'accompagne de fixité du regard. Les yeux sont fixés au plafond comme dans les crises oculogyres de l'encéphalite épidémique. Pendant la crise, le malade est incapable de parler, de déglutir, mais garde sa connaissance, comprend les ordres et reconnaît son entourage. Les membres effectuent pendant ce temps des mouvements désordonnés, mais assez lents, quirappellent, eux aussi, les bradycinésies de l'encéphalite.

Les réactions électriques se sont montrées normales dans les observations qui signalent cet examen.

Le liquide céphalo-rachidien paraît normal.

7° **Troubles viscéraux et généraux.** — Le plus souvent, l'examen général ne montre aucune anomalie.

L'*albuminurie* a cependant été signalée dans quelques observations (Morvan, Mollaret, Lambrechts, Martin et Delaunay) ; la *glycosurie* est mentionnée par Lambrechts.

La formule sanguine n'est pas modifiée.

L'*apyrexie* est de règle.

ÉVOLUTION. — Elle est le plus souvent bénigne et se fait habituellement *vers la guérison*. Deux cas de mort ont été cependant signalés (cas princeps de Morvan : septicémie terminale ; un cas de Roger, où le malade a présenté un syndrome de Landry).

La durée de la maladie varie entre trois semaines (Mollaret) et sept mois (H. Roger-Lambrechts). La moyenne, à laquelle notre cas n'échappe pas, oscille entre deux et quatre mois.

La guérison est complète, aucune séquelle n'a jusqu'à présent été signalée.

Des récidives avaient été signalées par Morvan, qui n'ont pas été observées depuis.

Notre malade, par contre, après une phase de guérison apparente de deux mois, a présenté une récidive typique et complète de durée égale à l'épisode antérieur.

ÉTIOLOGIE. — La chorée fibrillaire de Morvan est habituellement une affection des sujets jeunes, de vingt à trente ans, atteignant rarement des sujets ayant atteint la quarantaine comme notre malade ; seul le cas de Puig concerne un homme de soixante ans.

La totalité des observations publiées jusqu'à présent concernent des hommes, et notre malade constitue à cet égard une exception.

On retrouve, dans un grand nombre de cas, à l'origine de la maladie une *infection préalable* qui est parfois seule en cause : infection gastro-intestinale (Delmas-Marsalet), coqueluche (Bodson), mélitococcie (Puig). Plus souvent peut-être s'y associe un *traitement médicamenteux* qui, comme le fait très justement remarquer Roger, semble jouer dans bien des cas un rôle déclenchant : le malade de Morvan atteint de gale infectée était traité par l'onguent ; celui de Porot, syphilitique secondaire, était en traitement ; celui de Colin et Dutil, à l'occasion d'une ophtalmie sympathique, avait été traité successivement par le propidon, le sulfarsénol et le cyanure de mercure. Les malades de Chavany et Chaignot, celui de Gernez-Rieux, bacillaires tous les trois, étaient traités par les sels d'or. Le premier malade de Roger, atteint d'orchite blennorragique, était traité par l'arrhénal ; la complication nerveuse fut précédée d'une poussée fébrile de courte durée, accompagnée d'une éruption prurigineuse d'allure morbilleuse. Son second malade était atteint également d'orchite traitée par une pommade mercurielle ; le troisième malade, atteint également d'orchite, n'avait subi aucun traitement médicamenteux. Le malade de Martin et Delaunay était traité par le sérum antitétanique.

Dans un certain nombre de cas comme dans les cas de Mollaret, de Lambrechts, et chez notre malade, *ni infection ni intoxication* ne peuvent être relevées.

PLACE NOSOLOGIQUE. — Tant du fait des notions étiologiques que nous venons de résumer que de l'aspect clinique de la maladie, sa nature infectieuse n'est guère discutable.

1° Le rôle d'une **intoxication** n'est pas soutenable, malgré le rôle déclenchant de certains traitements, car il s'agit de traitements employés à des doses normales. Par contre, il est fort possible que ces médications aient joué un rôle par le mécanisme du *biotropisme*, dont notre maître Milian a montré la fréquence. Il est remarquable, en effet, que ce soit après des traitements particulièrement aptes à déclencher une réaction biotropique (traitement aurique, traitement arsenical, sérothérapie) que s'observe surtout la chorée fibrillaire ; le cas de Roger, dans lequel la maladie fut précédée d'une poussée fébrile avec éruption morbilliforme prurigineuse, est également très suggestif. Il semble donc que, dans la majorité des cas, le médicament ait pour rôle de déclencher l'infection à virus neurotrope que semble être la chorée fibrillaire, au même titre qu'elle peut déclencher une streptococcie ou toute autre infection.

2° Le rôle d'une **infection primitive** dont la chorée fibrillaire ne serait qu'une manifestation secondaire n'est guère admissible non plus. Le tableau si complexe et si uniforme de la chorée fibrillaire, qui constitue un véritable ensemble symptomatique, ne cadre guère avec la notion d'une réaction symptomatique secondaire à des causes diverses. Ici encore, les diverses infections préexistantes ne semblent guère jouer, à notre avis, qu'un rôle déclenchant, au même titre que les traitements médicamenteux, la chorée fibrillaire de Morvan étant due en quelque sorte à un virus de sortie.

La seule, parmi ces étiologies infectieuses, qui aurait peut-être mérité d'être discutée est l'origine mélitococcique en raison de l'importance des sueurs, de la fréquence relative de l'affection sur le littoral méditerranéen, de l'existence d'orchite dans plusieurs cas. En réalité, à part le cas de Puig, qui reste isolé, cette étiologie semble pouvoir être rejetée du fait de la négativité des réactions sérologiques dans les cas les plus suspects.

3° Le rôle d'une **infection à virus neurotrope** semble aujourd'hui admis par la majorité des auteurs.

a. Le virus de l'*encéphalite* peut, semble-t-il, être éliminé, malgré l'existence de douleurs et de myoclonies dans cette affection. Même dans les cas longtemps observés, on n'a jamais vu de séquelles parkinsoniennes.

b. Par contre, de nombreux arguments permettent de rapprocher la chorée de Morvan de l'*acrodynie*.

1. Sur le *terrain clinique*, de si frappantes analogies existent entre les deux affections, qui semblent l'une et l'autre liées à la localisation au niveau des centres neurovégétatifs du mésocéphale d'un virus neurotrope, que Roger a pu faire de la chorée de Morvan une véritable acrodynie de l'adulte.

Le tableau de l'acrodynie infantile, aujourd'hui bien établi, ne diffère guère, en effet, de celui de la chorée fibrillaire que par l'absence de fibrillations. On y retrouve, le syndrome acro-pathologique, avec les mêmes douleurs,

la même rougeur, la même desquamation, les sueurs, la tachycardie, plus fréquente et plus constante, l'hypertension artérielle, l'insomnie, les troubles psychiques, également plus accentués dans la majorité des cas, mais peut-être du fait que l'affection survient chez l'enfant. Si les fibrillations manquent habituellement, des myoclonies ont été signalées par Nobécourt et Pichon, Péhu, Rocaz, Devic et Daujat.

L'acrodynie de l'adulte, beaucoup plus rare, s'en rapproche également beaucoup par sa symptomatologie. L'un de nous a pu observer (1), peu après le cas que nous rapportons ici, un cas d'acrodynie de l'adulte chez une femme de trente-neuf ans dont l'aspect clinique était tout à fait superposable à celui de notre malade ; seules manquaient les fibrillations, qui, rappelons-le, étaient, chez la malade qui fait l'objet du présent travail, un symptôme apparu secondairement et que nous n'avons constaté que pour l'avoir recherché systématiquement.

C'est cette absence de fibrillations qui est habituellement le seul critère qui permette de distinguer l'acrodynie de l'adulte de la chorée fibrillaire de Morvan, dont le tableau acrodynique est souvent même beaucoup plus caractéristique que celui de bien des cas d'acrodynie de l'adulte.

Mais ce critère lui-même n'est pas absolu : les fibrillations sont signalées dans les cas de Lépine et Lesbros, et Verger et Delmas-Marsalet notent l'existence, pendant les premiers jours du cas qu'ils publient comme acrodynie de l'adulte, de soubresauts rythmés au niveau du quadriceps.

De même, au cours de l'acrodynie épidémique de 1828, qui frappait exclusivement l'adulte et se distinguait d'ailleurs en bien des points de l'acrodynie sporadique observée depuis, on retrouve dans de nombreuses observations des soubresauts tendineux qui sont à rapprocher des fibrillations.

Enfin, certains symptômes plus rares, observés en particulier dans notre cas, se retrouvent aussi dans l'acrodynie. C'est ainsi que des crises douloureuses abdominales analogues aux crises viscérales du tabes et qu'on peut rapprocher des crises observées chez notre malade, ont été signalées par Lévêque. Genest, au cours de l'épidémie de 1828, signale dans plusieurs cas des ecchymoses analogues à celles observées chez notre malade. Au cours de cette même épidémie, des crises de contracture à type de crampe sont signalées par la majorité des auteurs.

2. Sur le *terrain épidémiologique*, quelques rapprochements peuvent également être faits.

Delmas-Marsalet signale l'existence de plusieurs cas d'acrodynie infantile dans les villages voisins de celui où avait été observé son cas de chorée fibrillaire. Nous-mêmes avons été frappés de rencontrer à la même époque, dans le service du professeur Guillain, notre cas de chorée de Morvan et trois cas d'acrodynie infantile.

4° Place de la chorée fibrillaire de Morvan dans le cadre des myoclonies. — *a*. Nous avons vu plus haut que les *myoclonies* de l'encéphalite devaient être distinguées des fibrillations de la chorée de Morvan. Il en est de même des autres myoclonies vraies et, en particulier, des myoclonies rythmées qu'on observe au cours de certaines lésions vasculaires bulbo-protubérantielles ou cérébelleuses.

b. Par contre, on peut rapprocher de la chorée de Morvan le *paramyoclonus multiplex de Friedreich*. C'est une affection fort rare, plus fréquente à l'âge mûr, caractérisée par des secousses myocloniques, symétriques des membres, respectant habituellement la face. Les secousses se succèdent assez rapidement et sont accompagnées de contractions fibrillaires. Ces secousses sont symétriques, apparaissant dans les mêmes muscles des deux côtés du corps. Mais elles ne sont ni synchrones, ni rythmiques.

Les muscles de la vie organique peuvent être plus ou moins atteints ; on peut observer du hoquet, des palpitations avec irrégularité du pouls, des mouvements de déglutition répétés et involontaires.

Ces mouvements anormaux surviennent par accès. Chaque accès dure de quelques minutes à un quart d'heure, laissant le malade plus ou moins épuisé. Ils peuvent se reproduire plusieurs fois par jour, et la condition la plus favorable à leur production est le repos.

On note en général une exagération des réflexes rotuliens. On peut observer aussi des troubles vaso-moteurs et sécrétoires : dermographisme, crises sudorales (Déjerine).

L'état général des malades est souvent plus ou moins touché, ces sujets présentent presque toujours des troubles neurasthéniques : céphalalgie, sensation de lassitude, fatigue rapide, émotivité considérable.

On conçoit que cette affection, qui groupe myoclonies et contractions fibrillaires, troubles vaso-moteurs et sécrétoires avec crises sudorales, troubles neurasthéniques, puisse être rapprochée de la maladie de Morvan.

C'est une opinion déjà émise d'ailleurs par Mollaret, qui voit dans la chorée fibrillaire une variété de *paramyoclonus multiplex* de Friedreich, ce dernier représentant la forme myoclonique pure d'une affection dont la chorée fibrillaire représente la variété fibrillaire.

L'origine infectieuse en paraît probable : Murri en a publié un cas mortel accompagné de température et de délire; Ramsay Hunt a décrit plusieurs cas de paramyoclonus multiplex auxquels il attribue une origine infectieuse.

c. Quant à la *myokymie de Schultze* et au *myoclonus multiplex fibrillaire de Kule*, ce sont des syndromes qui peuvent être confondus intégralement avec la maladie de Morvan.

Ainsi, dans le cadre encore confus des myoclonies, dont l'encéphalite épidémique a commencé le démembrement, avec la forme algo-myoclonique et en s'attribuant la chorée électrique de Dubini, il semble que l'on puisse actuellement rassembler dans un même groupe : chorée fibrillaire de Morvan et paramyoclonus multiplex de Friedreich.

D'autre part, les analogies nombreuses entre chorée fibrillaire et acrodynie ajouteraient à ce groupe l'acrodynie, maladie de l'enfant et du nourrisson.

Il y aurait donc, sous l'égide d'une même étiologie infectieuse et d'une même pathogénie par atteinte du « système neuro-végétatif sympathique encéphalo-médullaire » (Delmas-Marsalet), trois formes cliniques d'une même maladie, sinon tout à fait suivant l'âge, du moins suivant la prédominance symptomatique :

Chez l'enfant et le nourrisson, l'acrodynie à symptomatologie à peu près purement végétative ;

Chez l'adulte, jeune de préférence, la chorée fibrillaire de Morvan à symptomatologie végétative associée à des contractions fibrillaires ;

Dans l'âge mûr, le paramyoclonus multiplex de Fried-

(1) M. Duvoir, J. Lereboullet, G. Poumeau-Delille et P. Bouygues, Un cas d'acrodynie de l'adulte. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 10 mars 1944.

reich, dont la symptomatologie principale serait constituée par des myoclonies.

TRAITEMENT. — La thérapeutique de la maladie de Morvan n'a été, jusqu'à présent, que peu étudiée.

En s'appuyant sur l'origine infectieuse probable, on prescrit les *traitements anti-infectieux* habituels : formine iodée, salicylate, uroformine, qui ne donnent habituellement aucun résultat.

Les *médications calmantes* ne paraissent avoir aucune action sur les douleurs, ni les hypnotiques sur l'insomnie, ce qui ne doit pourtant pas faire négliger leur emploi.

Contre les sueurs profuses, H. Roger a utilisé l'*atropine* sans résultats, et cette thérapeutique a parfois même été mal supportée.

Delmas-Marsalet a essayé systématiquement des *traitements s'adressant au système neuro-végétatif*, ainsi que les médications ayant fait leurs preuves dans l'acrodynie. Il a ainsi employé successivement : l'acétylcholine, le tartrate d'ergotamine, la radiothérapie de la moelle lombaire et l'infiltration du sympathique lombaire. Toutes ces thérapeutiques lui ont donné une amélioration nette, mais très passagère. Nous avons nous-mêmes essayé l'acétylcholine avec d'assez bons résultats.

Les *rayons ultra-violets* ont paru à Delmas-Marsalet le seul traitement un peu efficace ; ils agissent rapidement et « procurent au malade un bien-être indiscutable avec reprise du sommeil et de l'état général ». Nous avons personnellement constaté, sous l'influence de cette thérapeutique, une sédation nette des douleurs. Ils doivent être appliqués sous forme de bains généraux progressifs en ce qui concerne l'intensité et le temps, suffisamment espacés pour laisser s'éteindre une réaction avant d'en provoquer une nouvelle.

Par l'intermédiaire de la peau, richement innervée par le système végétatif, ils semblent avoir une action sur le système vago-sympathique et sur le métabolisme général ; ils déterminent également de profondes modifications dans le mécanisme régulateur du calcium, dont on sait l'effet calmant sur l'excitabilité neuro-musculaire.

Aussi nous demandons-nous si les injections de calcium ne constitueraient pas une thérapeutique qui mériterait d'être essayée dans la chorée fibrillaire.

ADÉNOPATHIE SOUS-ANGULO-MAXILLAIRE

TRÉPONÈMES SANS CHANCRE A LA SURFACE DE L'AMYGDALE

PAR

G. MILIAN et PÉRIN

Une jeune femme de vingt-sept ans vient consulter, le 14 mars 1927, dans notre service, à l'hôpital Saint-Louis, pour un ganglion apparu depuis quelques jours à l'angle droit de la mâchoire, qui est un peu sensible et est du volume d'une petite noix.

L'examen de la gorge montre une amygdale un peu grosse et peut-être couverte d'un léger enduit opalin. On ne découvre pas de chancre dans la gorge, malgré l'examen le plus attentif.

La jeune femme est envoyée au laryngologiste, service du professeur Lemaître, pour lui demander s'il découvre dans la gorge la raison de cette adénopathie. Ce même jour, le laryngologiste nous répond que rien dans le pharynx n'explique ce ganglion.

Cette adénopathie est tellement caractéristique de la syphilis primaire que le Dr Périn examine à l'ultra-microscope le produit de grattage de la surface amygdalienne. Il y constate plusieurs *tréponèmes typiques*, de 10 à 12 spires, très mobiles sur leur axe, un ou deux en fer à cheval, les autres à axe rectiligne.

Il y a donc là une syphilis sans chancre, mais avec foyer de tréponèmes libres sur la muqueuse et ayant servi de point de départ, de porte d'entrée à la syphilis.

En effet, cette jeune femme est dépourvue de tout antécédent cutané ou vénérien. L'examen des organes génitaux (vulve et utérus) ne montre aucun accident, ni érosion.

Tous les organes sont normaux. La réaction de Bordet-Wassermann est *partiellement positive*.

Le 18 mars, la malade est mise au traitement et reçoit 0gr,30 de novar intraveineux.

Le 22 mars, l'adénopathie a diminué de volume. La réaction de Bordet-Wassermann est devenue fortement positive.

Le tréponème, les réactions sérologiques ascendantes, l'action rapide du traitement sur l'adénopathie montrent bien la nature syphilitique de l'ensemble et la porte d'entrée amygdalienne sans chancre de cette syphilis.

L'état humide de la muqueuse permet la pullulation du germe, la pénétration rapide n'a pas permis la formation d'un chancre. Un cas de ce genre explique la pénétration transcutanée sans chancre, où le tréponème traverse l'épiderme sans y déterminer de manifestations pathologiques. C'est un fait de passage entre le chancre et l'absence de chancre.

ICTÈRE CATARRHAL PROLONGÉ ET SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

PAR

E. MÉNARD (Bécon, M.-et-L.)

Chargé de Cours Libre à l'Ecole de médecine d'Angers
Membre de la Société Française de Dermatologie.

Les rapports de l'ictère catarrhal et de la syphilis ont été mis en évidence par M. Milian dans *Paris médical* il y a déjà un certain nombre d'années. Il a repris la question en particulier dans la *Revue de dermatologie*. Ces relations, examinées en toute objectivité, sont facilement contrôlables par les faits, et sont même, dans certains cas, confirmées par l'épreuve thérapeutique ; on peut assister parfois, sous l'influence du traitement spécifique, à des résultats qui, par leur rapidité, par leur brutalité, contrastent avec la lenteur habituelle de l'efficacité des traitements hépato-biliaires courants. J'ai le souvenir d'une jeune fille de dix-huit ans, chez qui l'hérédo-syphilis était évidente, aveuglante, et chez laquelle un traitement antisyphilitique fit littéralement avorter un ictère catarrhal.

Je voudrais ici rapporter une observation dont j'ai résumé l'esprit dans une petite note présentée à la Société de dermatologie en mars 1944. Voici les faits : un jeune homme de seize ans se sent un soir fatigué et nauséeux ; le thermomètre accuse 38°. Le lendemain matin, après

une bonne nuit, il a 37°,3, et considère l'incident comme clos. Mais, quelques jours plus tard, les urines deviennent « porto », téguments et muqueuses prennent une teinte jaune ; il doit faire appel à son médecin, qui dit : « ictère catarrhal », et qui, invité par les parents à préciser la durée de la jaunisse, l'apprécie à trois semaines. Mais, au terme échu, les accidents loin d'avoir rétrocédé, se sont beaucoup accrus ; l'ictère est considérable, le prurit est intense, et tout cela sans la moindre inappétence, sans le moindre mouvement fébrile. Le malade proteste contre les démangeaisons qui lui interdisent le sommeil et contre la diète que le médecin lui impose. Cet état, sans la moindre ébauche de détente, va se prolonger des semaines et des semaines, et, au bout de deux mois, le médecin traitant, le Dr Hersant, m'invite à voir le malade avec lui.

Le patient est un grand jeune homme amaigri, ses téguments sont verdâtres et striés de lésions de grattage, les urines sont noires, les selles totalement décolorées ; légère bradycardie, foie débordant, rate nettement palpable, et avec cela pas le moindre état saburrhal des voies digestives, pas la moindre douleur. Je demande le concours du laboratoire, dont voici le schéma des résultats :

Urine : traces d'albumine, pas de sucre ; réactions de Gmélin et Hay positives.

Sang : urée, 0gr,34 ; cholestérol, 1gr,48 ; cholémie, 226 milligrammes par litre ; protides totaux, 72 grammes ; sérine, 39 grammes ; globuline, 33 grammes. Rapport sérine globuline, 1,18.

Hématies : 3 900 000.

Leucocytes : 8 000.

Formule :	Polynucléaires neutrophiles	58
	Polynucléaires éosinophiles	4
	Lymphocytes	18
	Moyens mononucléaires	20

Séro-diagnostic (Martin et Pettit) : négatif.

Il avait été convenu de faire un cliché sans préparation de la région hépato-biliaire, mais des difficultés matérielles de transport nous obligent à surseoir.

Ayant, au cours de l'examen clinique, relevé tout un cortège de stigmates (dentaires, unguéaux, psychiques), étant au courant de l'hérédité, je n'hésite pas, malgré la négativité des réactions sérologiques, à porter sur ce terrain l'étiquette d'hérédo-syphilis, et je demande à notre confrère de bien vouloir faire un traitement d'épreuve, ce qui est fait sur-le-champ. Or, quarante-huit heures plus tard, les urines sont moins foncées, au quatrième jour le prurit n'interdit plus le sommeil ; et très exactement une semaine plus tard la famille, comme je l'ai dit à la Société de dermatologie, me fait l'hommage d'un échantillon d'urine claire. Et toute la suite de l'évolution se déroule à cette cadence accélérée. Tout se passe comme si l'on avait levé un obstacle mécanique. Or le lavage et le tamisage prolongé et minutieux des matières aurait révélé une lithiase méconnue et à laquelle cliniquement rien ne permettait de penser.

On dira sans doute : « Coïncidence, cet ictère devait bien finir par céder ! » Mais la brusquerie de cette détente n'est-elle pas en faveur du rôle du traitement, n'est-elle pas en faveur de la responsabilité de la syphilis dans cette affection anormalement prolongée ? Je suis persuadé qu'il faut suivre le conseil de M. Milian quand il écrit : « On ne saurait trop multiplier les exemples pour remporter la conviction. » (*R. fr. de derm.*, 1938, p. 387.)

En terminant, j'ajouterai que la réalité du terrain spécifique en l'occurrence me semble encore démontrée par ce fait que, si le traitement paraît bien avoir eu une action indéniable sur la terminaison de cet ictère, il entraîna une transformation intellectuelle chez ce jeune homme. Élève très moyen, il réussit, malgré une année scolaire amputée de trois bons mois, à passer un concours où son succès, même sans interruption d'études, paraissait plus qu'incertain. D'ailleurs, ce changement heureux est constaté également dans le commerce de la vie quotidienne. Il n'y a plus qu'à persévérer dans la voie du traitement.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Urticaire aiguë avec éruption intragastrique.

P. Chevallier et Moutier (*Arch. des mal. app. dig. et mal. nutr.*, t. XXXII, nos 3 et 4, p. 95, mars-avril 1943) ont observé une éruption gastrique chez une jeune femme atteinte d'une urticaire d'allure spéciale, fébrile, terminée par une sorte d'abcès de fixation spontané. Il s'agissait de macules de 5 à 15 millimètres de large, d'un blanc de porcelaine et siégeant dans la région sous-cardiaque. Le reste de la muqueuse présentait quelques éléments purpuriques. Cet aspect paraît rare ; c'est la première fois que les auteurs l'observent, bien qu'ils aient déjà examiné endoscopiquement les estomacs de 50 urticariens.

M. Dérot.

Syndrome d'insuffisance du sphincter d'Oddi.

On connaît bien les faits d'incontinence du sphincter d'Oddi avec phénomènes de reflux au cours de certaines pancréatites; on connaît moins ce syndrome dans certaines affections biliaires.

Pierre Mallet-Guy et Pierre Marion montrent dans quelles conditions il peut se produire (*Lyon chirurgical*, 1941-1942, t. XXXVII, p. 250-256).

D'abord, dans les suites de la cholécystectomie. La pression biliaire, d'abord augmentée après l'opération, se réduit peu à peu et tombe à un chiffre infime. Chez le chien cholécystectomisé on constate deux stades successifs : pendant les six premiers mois, le sphincter reste tonique, puis, trois mois plus tard, il existe un suintement continu à travers le sphincter relâché. D'autre part, au cours de la cholédocotomie pour lithiase, le cathéter franchit parfois le sphincter sans percevoir aucun ressaut, et par ailleurs, dans les suites opératoires, on constate souvent un écoulement de liquide duodénal par le drain cholédocien.

Enfin, il est fréquent, au cours d'un examen baryté duodénal, de constater le passage de la colonne opaque à contre-courant dans les voies biliaires. Récemment Fontaine a constaté un pareil reflux coexistant avec un ulcère duodénal. Une gastroduodénectomie a démontré qu'il ne pouvait s'agir d'une perforation cholédocoduodénale spontanée et, de plus, l'autopsie a permis de vérifier l'état des voies biliaires : elles étaient bien atoniques et dilatées, mais anatomiquement saines.

Une observation confirme l'hypothèse de Bérard et Mallet-Guy ; la dilatation de l'hépatocholédoque avec insuffisance sphinctérienne permet d'expliquer certaines infections des voies biliaires pour lesquelles la voie descendante ne peut être incriminée. Le mécanisme de cette atonie sphinctérienne reste obscur, de même que l'efficacité, en pareil cas, de la cholécystostomie. Certes, cette insuffisance du sphincter d'Oddi est une chose rare, et Mallet-Guy, au cours de plusieurs centaines d'examens lipiodolés de voies biliaires infectées, ne l'a jamais rencontré. Ceci lui permet d'affirmer que cette insuffisance est bien la maladie première, au moins chez la malade étudiée, les phénomènes infectieux étant secondaires, consécutifs à la béance du cholédoque.

Ét. Bernard.

Le Gérant :
Dr André Roux-Dessarps.

Imp. Crété, Corbeil (S.-et-O.). — 855-7-44. — Dépôt légal n° 122, 3e trimestre 1944.
N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

LE TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE PAR LA CORTINE DE SYNTHÈSE

PAR

P. SÉDAILLAN et P. TOURNOUX

Si la sérothérapie préventive et précocement instituée a diminué grandement la fréquence des syndromes malins diphtériques et reste à la base de leur traitement, il faut convenir que la guérison de ces syndromes était fort aléatoire et le traitement bien décevant jusqu'à ces dernières années.

Les différentes pathogénies invoquées n'apportaient pas grand appoint à l'orientation de la thérapeutique. Les théories névritiques, bulbaires, rénales, hépatiques, la thèse plus récente soutenue par Marquézy et Mlle Ladet d'une intoxication splanchnique et sympathique, tour à tour invoquées, permettent d'expliquer le déterminisme des accidents, mais ne comportent point de sanction immédiatement pratique. Les manifestations cardiaques peuvent bien être très momentanément corrigées par les médications susceptibles de relever le tonus myocardique ; mais l'asthénie cardiaque, si elle est fréquente, paraît au second plan dans le tableau clinique, et l'on sait aujourd'hui que les lésions décelables par l'électrocardiographie sont spontanément réversibles dans la diphtérie.

La strychnothérapie à hautes doses, proposée par Paisseau, a été accueillie avec faveur et a bien donné effectivement des résultats encourageants. Mais le véritable progrès vient d'être réalisé avec l'emploi des cortines de synthèse, dont il importe maintenant de connaître la posologie et les indications.

***

La notion d'une insuffisance surrénale dans la diphtérie maligne est ancienne et parfaitement légitimée. L'expérimentation sur l'animal établit la constance des lésions de cet organe puisque le cobaye mort après une injection de toxine présente des hémorragies capsulaires, dont la description a été donnée par Roux et Yersin dès leurs premiers travaux. Il y a quelques années, Mouriquand, Leulier et Sédallian, reprenant l'étude de cette surrénalite expérimentale, ont montré que l'on y assiste à une disparition très précoce de l'adrénaline dans la médullaire et à une diminution notable du cholestérol de la corticale. Avec Cœur, ils ont montré, en outre, que l'acide ascorbique y était profondément altéré.

Cliniquement, l'asthénie, la prostration, l'hypotension sont bien les signes majeurs de l'insuffisance surrénale aiguë, telle qu'elle a été décrite il y a longtemps par Sergent. Lereboullet, qui s'est fait le défenseur de la théorie surrénale de l'intoxication diphtérique humaine, y a relevé l'existence de l'hypoglycémie, de l'hypercholestérinémie et a fait remarquer que ceci était superposable aux syndromes biochimiques retrouvés dans la maladie d'Addison.

Enfin, si l'examen des surrénales, à l'autopsie, se heurte à des difficultés techniques, on parvient cependant à déceler souvent des lésions macroscopiques (hématomes) parfaitement superposables aux lésions observées dans la diphtérie expérimentale du cobaye, ou encore des altérations microscopiques dont J. Chalier, Chaix et Grandmaison ont donné une description précise : lésions électives de la corticale à la zone d'union avec la médullaire sous forme de congestion diffuse et de suffusion hémorragique.

Que ces lésions ne soient point constantes, comme l'a fait remarquer Poinso, quelles soient insuffisantes pour expliquer la diversité des symptômes, cela n'est point douteux. L'intoxication diphtérique est fort profonde, diffuse, et ses manifestations ne sauraient dépendre de l'atteinte d'un seul appareil. A ce point de vue, la théorie de Marquézy et Mlle Ladet, qui invoquent une atteinte sympathique, en traduit mieux qu'une autre et la diffusion et les nuances. Mais il reste que la séméiologie liée à la participation surrénale est importante, et l'action obtenue aujourd'hui par l'emploi des cortines de synthèse nous permet d'admettre sa grande fréquence et sa curabilité.

***

Il y a déjà longtemps que l'on a cherché à traiter palliativement l'asthénie, l'angoisse, l'hypotension de la diphtérie maligne par la médication surrénale. L'adrénaline fut employée, mais sans grand succès. La vitamine C fut proposée par Mouriquand, Sédallian et Cœur, et ses résultats furent jugés favorables par certains (Bamberger et Wendt), nuls par d'autres (Werner, Dieckoff et Schuler). Récemment M. Jeune, relevant un retard de la saturation de l'organisme par les fortes doses d'acide ascorbique dans la diphtérie maligne de l'adulte, préconise l'emploi systématique de la vitamine C pour stimuler les fonctions de la cortico-surrénale.

En 1905, L. Martin et Darré présentent à la Société médicale des hôpitaux l'observation d'une malade guérie d'un syndrome secondaire par l'extrait persurrénal, et dans la suite de nombreux auteurs ont utilisé cet extrait qui, faisons-le remarquer, renfermait une forte proportion d'adrénaline. Depuis 1927, la cortine d'Hartmann n'en renferme plus qu'une proportion infinitésimale. Cependant, Ho-Ta-Khanh, résumant les publications, écrivait en 1932 : « Les extraits surrénaux ont connu une grande vogue ; ils tombent actuellement et à juste titre dans l'oubli. »

En Allemagne, les études expérimentales se sont cependant multipliées, et en 1934 Bernhardt rattache à l'emploi de la cortine l'amélioration constatée dans une diphtérie maligne. Ensuite Bamberger, Wendt, Messer signalent des succès. Herbrand, Dokocil rapportent des résultats identiques, confirmés par Otto en 1938. En revanche, Weber, Dseckihoff et Engelhard ne constatent aucune amélioration sous l'influence de ce traitement.

En France, la communication de Clément, Auzépy et Martron en 1938 relate le cas d'un syndrome tardif au quarantième jour guéri par la cortine. Mais ce n'est qu'après les travaux de Marquézy et Mlle Ladet (1940), et les communications de Grenet et Mlle Gautheron, Cathala, Heuyer, que l'emploi de l'acétate de désoxycorticostérone s'est généralisé.

***

Après la découverte de l'adrénaline en 1902, ce n'est qu'en 1926 que Stewart et Rogoff, puis Hartmann, réussissent à préparer un extrait capable de prolonger la vie des animaux décapsulés. En 1930, Swingle et Pfiffner améliorent considérablement la pureté de cet extrait, qui commence à être utilisé dans le traitement de la maladie d'Addison. Un pas de plus fut réalisé en 1936,

par l'obtention d'extraits cristallisés par Kendall et Mason, Pfiffner, Weinstein et Richstein. Un an plus tard, Richstein réussit la synthèse de la désoxycorticostérone à partir du stigmastérol, puis isole à partir de l'extrait cortical un composé cristallisé de même nature. Depuis cette date, la fabrication industrielle de cette substance est entrée dans la pratique courante. Elle est douée d'une action supplétive remarquable dans la surrénalectomie réalisée par les physiologistes et dans la maladie d'Addison.

De nombreuses études chimiques ont été faites. Il nous suffit de savoir que ces corps ont le même squelette que le cholestérol. La désoxycorticostérone ne représente pas exactement l'hormone corticale. Cependant, en raison de la facilité de sa fabrication, c'est elle que l'on utilise aujourd'hui.

***

Les observations de diphtéries malignes traitées par l'acétate de désoxycorticostérone sont nombreuses. Nous avons cité les noms des premiers auteurs qui ont présenté les premiers résultats. Voici le résumé de quelques-unes des publications récentes.

En 1942, Grenet, Mlle Gautheron et Depierre communiquent à la Société de pédiatrie l'observation d'un enfant de dix ans qui présente un syndrome malin au trentième jour avec azotémie à 1gr,30 p. 1 000, paralysie du voile, de l'accommodation, pseudo-tabes diphtérique. Le traitement par la cortine de synthèse entraîne une amélioration rapide qui aboutit à la guérison totale. La même année, Michel consacre une thèse à ce sujet et rapporte 14 observations.

En 1943, Grenet, Mlle Gautheron et Toret rapportent trois nouveaux cas de syndromes malins secondaires notablement influencés par ce traitement. Ils notent que ce sont surtout les syndromes secondaires qui sont influencés et que les diphtéries malignes d'emblée traitées par l'acétate de désoxycorticostérone à haute dose ne sont pas guéries.

Voici le résumé de dix observations récoltées dans notre service, dans lequel le traitement par la désoxycorticostérone, fut mis en œuvre dès l'entrée du malade dans le service. Cinq concernent des cas terminés par la mort, cinq des cas ayant guéri.

a. Décès. — I. — G... Marthe, quatre ans (obs. 572). Diphtérie maligne d'emblée, avec atteinte profonde de l'état général. Fausses membranes importantes. Cou proconsulaire et halcine fétide. Aggravation progressive, apparition d'hémorragies et d'une légère hépatomégalie. Décès au quatrième jour avec azotémie à 2gr,50. Traitement par le syncortyl, 5 à 10 milligrammes par jour.

II. — Lav... Henria, huit ans (obs. 588). Diphtérie maligne d'emblée, hyperglobulie à 5 363 000, azotémie à 1gr,05, ecchymoses aux points de piqûre. Aggravation secondaire et décès dans un tableau de grande azotémie (2 gr.) au huitième jour. Traitement : 20 milligrammes en moyenne de syncotyl par jour. *Autopsie* : très grosses lésions des surrénales : hémorragies interstitielles de la corticale, quelques îlots inflammatoires de la médullaire.

III. — Gr... Josette, trois ans et demi (obs. 624). Angine diphtérique maligne d'emblée avec atteinte profonde de l'état général, hémorragies. Somnolence coupée de crises d'agitation. Azotémie : 0gr,85, s'élevant à 2gr,85. Hyperglobulie élevée à 6 634 000 globules rouges. Amélioration, puis décès au huitième jour. Traitement : syncortyl, 10 et 20 milligrammes par jour.

IV. — B... Germaine, neuf ans (obs. 662). Diphtérie maligne. Pâleur prononcée et fausses membranes très étendues. Azotémie à 0gr,80 ; légère amélioration locale, mais aggravation progressive de l'état général avec apparition d'ecchymoses aux points de piqûre et de vomissements. Décès dans l'hypothermie le cinquième jour, avec azotémie à 2gr,55. Hyperglobulie persistante : 6 079 000 à l'entrée. Traitement : 15 à 20 milligrammes par jour.

V. — D... Simone, douze ans (obs. 1508). Diphtérie maligne avec cou proconsulaire, épistaxis, fausses membranes peu étendues sur une arrière-gorge enflammée. Hémorragies profuses. 3 906 000 globules rouges à l'entrée. Puis hyperglobulie transitoire à 5 053 000. Amélioration très nette. Syndrome secondaire au douzième jour après le début de l'affection, bruit de galop, ensuite dédoublement du deuxième bruit à la pointe. Décès le quatorzième jour, avec une azotémie à 1gr,80. A l'autopsie : myocardite certaine, avec très grosses lésions histologiques. Traitement : 30 milligrammes en moyenne par jour.

b. Guérisons. — VI. — Mme L... Pierrette, vingt-deux ans (obs. 1493). Diphtérie maligne d'emblée avec cou proconsulaire, coryza et ulcérations sous-narinaires. Volumineuses fausses membranes obstruant la voie aérienne supérieure. Azotémie : 1gr,36. Hyperglobulie à 5 402 000 réductible par le traitement. Paralysie du voile puis de l'accommodation. Amélioration progressive. Traitement : syncortyl, 30 à 40 milligrammes par jour.

VII. — R... René, dix-huit ans (obs. 1470). Angine diphtérique avec atteinte profonde de l'état général. Obstruction nasale avec jetage sanguinolent. Fausses membranes recouvrant une gorge très œdémateuse et congestionnée. Pâleur cireuse du visage. Azotémie à 0gr,70. Hyperglobulie à 5 332 000. Paralysies de l'œsophage et du voile. Syndrome secondaire avec hyperglobulie à 5 456 000 et leucocytose à 28 000. Traitement : 20 à 40 milligrammes. Guérison.

VIII. — M... Juliette, seize ans (obs. 1562). Diphtérie pharyngée maligne d'emblée, avec cou proconsulaire, pâleur blafarde, ulcérations sous-narinaires. Azotémie : 1gr,10. Syndrome secondaire au douzième jour avec hyperglobulie à 5 239 000 réductible par le traitement, paralysie du voile et vomissements. Puis paralysie de l'œsophage et de l'accommodation. Atteinte myocardique révélée par l'électrocardiogramme. PR très allongé, inversion de l'onde T. Amélioration progressive. Paraplégie tardive post-diphtérique. Traitement : 20 à 40 milligrammes.

IX. — D... Paul, dix-neuf ans (obs. 1599). Entré le 16 janvier 1944. Diphtérie sévère d'emblée avec cou proconsulaire, fausses membranes hémorragiques. Pâleur prononcée. Hyperglobulie à 5 436 000. Azotémie : 0gr,68. — 19 janvier 1944 : amélioration très nette, mais voile paraissant paralysé ; 4 960 000 globules rouges. — 20 au 25 : réactions sériques très importantes. — 27 janvier : le malade va mieux. Au cœur, cliniquement, extrasystoles décalantes survenant par salves, tachycardie à 50. L'E. C. G. permet de penser à une tachycardie nodale avec flottement de l'onde P, tantôt située avant le complexe ventriculaire, tantôt rétrograde. Syncortyl : 40 milligrammes par jour. — Du 29 janvier au 14 février : état général excellent, l'appétit renaît. — 15 février : syndrome secondaire survenant au trentième jour avec syncopes subintrantes, vomissements, céphalées vives. Accentuation brusque des paralysies du voile et de l'accommodation. Malade très obnubilé, pâle, asthénique. Hyperglobulie à 6 014 000. Il existe une raie blanche de Sergent. 70 milligrammes de syncortyl, puis 60 pendant six jours. — 18 février : grosse amélioration, 4 482 000. Le 22 février, état général excellent. On note un gros amaigrissement. L'hyperglobulie constatée a rétrocédé sous l'influence du traitement cortical de synthèse.

X. — B... Aimée, neuf ans et demi (obs. 909). Diphtérie maligne avec cou proconsulaire, fausses membranes hémorragiques étendues recouvrant les piliers et le voile, encapuchonnant la luette. Pas d'azotémie. Hyperglobulie à 5 332 000 réductible par le traitement. Au dixième jour, pâleur avec hépatomégalie et quelques ecchymoses aux points de piqûre. Amélioration progressive jusqu'à la sortie. Traitement : 20 milligrammes par jour.

En somme, nous constatons que nos cinq cas de décès se sont accompagnés d'altérations organiques ou fonctionnelles importantes, en dehors de l'atteinte surrénale. La mort est survenue quatre fois avec une azotémie supérieure à 2 grammes et une autre fois par myocardite. Nous ne pouvons donc nous baser sur ces observations pour mettre en doute l'efficacité du traitement par la désoxycorticostérone, d'autant que celui-ci a été appliqué à des doses que nous estimons aujourd'hui trop faibles.

Dans les cas de guérison que nous rapportons, il s'agit bien de diphtéries malignes d'emblée ou de syndromes secondaires, s'accompagnant deux fois d'une azotémie supérieure à 1 gramme, dans les autres cas d'une azotémie élevée aux environs de 0,70 ou d'hémorragies. Dans tous les cas, l'action de la cortine synthétique fut indéniable. La régression plus rapide des phénomènes locaux et l'amélioration de l'état général ont marché de pair avec la réduction du chiffre globulaire. L'étude de celui-ci au cours de la diphtérie constitue, en effet, un test que nous nous proposons d'étudier maintenant.

***

Depuis que Gradinescu, en 1913, a révélé l'hémoconcentration qui survient chez l'animal surrénalectomisé, un très grand nombre de physiologistes se sont intéressés à cette étude. Des recherches nombreuses, en particulier américaines, ont montré que l'on constate chez l'animal décapsulé une augmentation du taux de l'hémoglobine et une élévation considérable du taux globulaire rouge traduisant une chute du volume plasmatique pouvant atteindre 30 à 50 p. 100. Swingh fait de cette hémo-concentration un symptôme de grande valeur, qui apparaît dans les premières heures après la surrénalectomie, avant toute manifestation clinique extérieure.

On sait que cette concentration sanguine fait partie du syndrome humoral de la maladie d'Addison. Nous avons pensé à la rechercher dans la diphtérie maligne humaine, de même que dans l'intoxication expérimentale du cobaye. Chez celui-ci, nous avons constaté :

1° Dans les cas d'intoxication massive entraînant la mort dans les douze à trente heures, une élévation considérable du chiffre globulaire, pouvant passer de 5 611 000 à 9 052 000, de 5 205 000 à 7 378 000, de 5 952 000 à 8 060 000, de 4 836 000 à 8 525 000 ;

2° Dans les cas d'intoxication moins brutale, qui tuent l'animal en trois à neuf jours, une élévation non moins constante, mais de plus faible amplitude, qui se maintient jusqu'à la mort ;

3° Lorsque la dose injectée est assez faible pour permettre une survie prolongée (douze à quinze jours) ou définitive, on ne constate aucune modification, ou dans certains cas, suivant l'intensité de l'intoxication, une élévation transitoire du taux globulaire qui diminue ensuite progressivement jusqu'au chiffre initial.

Connaissant les altérations surrénales que la diphtérie entraîne chez le cobaye, il nous était permis de penser que l'hyperglobulie ainsi constatée traduisait de même chez l'animal décapsulé une insuffisance surrénale, et qu'il pouvait en être ainsi dans la diphtérie humaine.

En effet, si nombre d'auteurs n'ont pas constaté de modifications importantes dans la numération rouge, d'autres, dont Horse et Billing, Cuffer et Gravidz, ont observé une élévation très importante du nombre des hématies. A Lyon, Samari a rapporté dans sa thèse 14 observations de diphtérie maligne s'accompagnant toutes d'une hyperglobulie manifeste entre 5 120 000 et 5 890 000. Excepté une de nos observations, dans laquelle les examens de sang n'ont pas été pratiqués, nous avons toujours retrouvé cette élévation du taux globulaire rouge au-dessus de 5 millions. Mais celle-ci peut apparaître à un moment quelconque de l'évolution (obs. V), et par suite elle aurait pu échapper aux investigations des différents auteurs qui n'ont pas pratiqué de numérations systématiques et fréquentes. Dans l'observation II, il est logique d'établir une relation étroite entre l'hyperglobulie et les lésions surrénales constatées.

Pour les autres cas, s'il n'est pas impossible qu'elle s'accompagne de lésions anatomiques importantes, nous avons précédemment fait remarquer le rôle que pouvait jouer l'insuffisance surrénale fonctionnelle, dont la traduction clinique est parfois floue, ou noyée dans les symptômes généraux, mais que nous avons la conviction de mettre en évidence par la numération globulaire.

Cette conception nous semble confirmée par le fait que cette hyperglobulie est remarquablement réduite par le traitement cortical de synthèse. Nous avons pratiqué un certain nombre de numérations avant et après l'injection de désoxycorticostérone, et nous avons constamment noté, dans un laps de temps variant de quarante à soixante minutes, une chute globulaire notable toujours manifeste et parfois importante.

Obs. V	: 4 061 000 à 3 100 000	4 991 000 à 4 216 000.
Obs. VI	: 5 490 000 à 3 976 000	5 146 000 à 4 774 000.
Obs. VII	: 3 906 000 à 2 914 000	5 456 000 à 4 216 000.
Obs. VIII	: 5 239 000 à 4 373 000	
Obs. IX	: 4 867 000 à 3 968 000	5 528 000 à 4 929 000.

Cette hyperglobulie rouge, qui est liée à l'insuffisance surrénale dans les diphtéries malignes, s'intrique sans aucun doute avec une anémie réelle, comme en témoignent les constatations hématologiques (anisocytose, poïkilocytose, diminution de la valeur globulaire, présence d'hématies anormales et de myélocytes) faites par de nombreux auteurs.

Nous avons discuté, dans un mémoire récent (*Journal de médecine de Lyon*, juin 1944), la signification de cette hyperglobulie par concentration. Nous y donnons les raisons pour lesquelles nous admettons qu'au-dessus de 5 millions de globules rouges une diphtérie s'accompagne d'insuffisance surrénale, qui implique un traitement supplétif par l'acétate de désoxycorticostérone. D'ailleurs, une diphtérie simple, non compliquée, n'a pas plus de 4 500 000 globules rouges, et c'est ce chiffre que l'on doit atteindre et maintenir lorsque le traitement supplétif est suffisant.

***

La posologie de la désoxycorticostérone dans la diphtérie fut tout d'abord analogue à celle de la maladie d'Addison, mais les doses ainsi administrées sont faibles, toutefois on pouvait atteindre dans les accidents aigus 30 milligrammes et même actuellement 50 milligrammes par jour. On sait que, sur l'animal surrénalectomisé, la dose susceptible de maintenir la vie s'avère nettement insuffisante si l'animal est soumis à une intoxication bactérienne quelconque. On connaît de même l'action néfaste des complications infectieuses telles que l'érysipèle chez les addisoniens. Il est, par suite, indispensable de traiter les diphtériques avec des doses de produits actifs très importantes. Grenet a bien insisté sur la nécessité des doses fortes. Il préconise 2 milligrammes par kilogramme et par jour, avec un minimum de 20 milligrammes, et Marquézy a récemment encore confirmé cette opinion. Heuyer atteint 55 milli-

grammes Nous avons nous-mêmes traité nos malades par des injections quotidiennes de 20 à 40 milligrammes, le plus souvent 30 à 40 en période morbide, et dans un cas (obs. IX) nous avons maintenu, six jours, des doses de 60 à 70 milligrammes. Indépendamment des diverses causes intervenues dans nos observations I à V, nous avons la conviction que les doses de syncortyl utilisées furent nettement trop faibles.

La numération globulaire pratiquée afin de déterminer l'action de la désoxicorticostérone, sa rapidité de diffusion, la durée de son influence supplétive nous ont permis de mettre en évidence la précocité de l'effet thérapeutique obtenu en une heure, ou même moins, ainsi que nous l'avons précédemment montré. Nous avons, de plus, constaté qu'au bout de quatre à cinq heures le chiffre globulaire remontait au niveau de sa valeur initiale ou restait un peu inférieur, montrant par là que le médicament avait cessé son action.

Il semble donc qu'elle soit brève, peut-être du fait de l'intoxication massive, et commande de ne pas trop espacer les injections. Nous administrons la désoxicorticostérone à nos malades en deux ou trois fois ; il serait préférable de fractionner encore la dose totale, et de faire quatre injections, au moins, réparties dans les vingt-quatre heures.

A côté de cette réduction quasi immédiate du taux globulaire, nous avons pu constater l'influence de la cortine de synthèse sur l'évolution générale du chiffre globulaire. Celui-ci décroît en effet, et à peu près régulièrement chaque jour, d'une valeur faible, mais que l'on peut mettre en évidence par des numérations pratiquées à deux jours d'intervalle. Nous admettons que la dose journalière optima a été déterminée lorsque le nouveau chiffre globulaire demeure égal ou inférieur à 4 500 000. Cette dose sera maintenue pendant toute la durée des manifestations morbides et même au delà. Après Marquézy, nous sommes convaincus que le traitement doit être longtemps poursuivi si l'on veut éviter l'apparition de syndromes secondaires, ou de complications sévères, celles-ci pouvant cependant quelquefois apparaître, mais avec un moindre caractère de gravité. Nous avons vu, en particulier dans un cas (obs. IX), le syndrome secondaire survenir brutalement, alors que le traitement était interrompu depuis six jours. On se basera, pour apprécier la durée de celui-ci, sur le contexte clinique et sur la numération globulaire.

***

L'utilisation de fortes doses d'un produit actif comme la désoxicorticostérone n'est pas sans présenter quelques inconvénients. Des accidents ont été maintes fois signalés et sont actuellement bien connus. Expérimentalement, ils ont été mis en évidence par Kuhman chez le chien ; chez l'homme, Ferrebec et Ragamont ont signalé des accidents graves. Dans la maladie d'Addison, les auteurs français — de Gennes, Mahoudeau et Laudat — montrent que ce traitement n'est pas sans comporter certains dangers, en particulier les œdèmes et l'hypertension artérielle. Dans la diphtérie, Marquézy mentionne, sur 13 cas traités, l'existence d'un œdème net cinq fois, apparu quatre à huit jours après le début des injections, tantôt après une dose élevée (20 mg.), tantôt après une dose faible (4 mg.). L'œdème disparaît après cessation du traitement. Nous n'avons personnellement jamais observé d'accidents malgré les doses considérables (70 mg.) ou des traitements prolongés. Nous estimons que nous possédons, avec la numération globulaire, un test extrêmement précis nous permettant d'apprécier l'action du médicament.

La posologie générale basée sur le poids corporel nous paraît trop absolue. Le contexte clinique apporte un élément plus valable. Dans l'observation IX, nous nous sommes basés sur la gravité des symptômes pour atteindre la dose de 70 milligrammes, mais nous l'avons fait parce que nous possédions, avec la numération rouge, un moyen de contrôle pratique. La désoxicorticostérone joue donc un rôle de tout premier plan dans le métabolisme de l'eau, mais ses variations ne se traduisent cliniquement par aucun signe qui ne soit immédiatement pathologique. Au contraire, la numération globulaire nous permet de suivre fidèlement les changements survenus dans le volume sanguin. Pour nous, une chute globulaire amenant à un taux inférieur à 4 500 000 doit faire admettre que l'action supplétive a été atteinte et peut-être même dépassée, et que la poursuite des injections de désoxicorticostérone ne pourrait plus conduire qu'à des accidents.

Bibliographie.

Clément, Auzépy, Martrou, *Pédiatrie*, juillet 1939.
Britton et Silvette, *Am. Journ. Phys.*, 1932, t. C, p. 693.
Bernharat, *Deutsch. Med. Woch.*, 1936, t. LXII.
Dieckhoff, *Klin. Woch.*, 1938, t. XVII, p. 936.
De Gennes, Mahoudeau, Laudat, *Soc. méd. des hôp.*, 7-8 novembre 1941.
Grenet, *Arch. franç. péd.*, 1942, nº 1, p. 65 ; *Le Nourrisson*, 1943, nº 2, p. 47.
Kuhlmann, *Science*, 1939, t. XC, p. 416.
Marquézy, *Arch. franç. péd.*, 1943, nº 4 ; *Xe Congrès de pédiatrie*, Masson, 1938.
Migeon, *Thèse de Paris*, 1942.
Meeus, *Thèse de Paris*, 1926.
Somari, *Thèse de Lyon*, 1932.
Sédallian, Tournoux, *Journal de médecine de Lyon*, juin 1944.
Swigle, *Science*, 1933, t. LXXVII, p. 58.
La bibliographie détaillée est indiquée dans la thèse de P. Tournoux, Lyon, 1944.

LE TRAITEMENT DES TROUBLES CIRCULATOIRES ENCÉPHALIQUES PAR LES INJECTIONS INTRACAROTIDIENNES ET INTRAVEINEUSES DE NOVOCAINE

PAR

P. RIMBAUD, BRUNEL et DESCOUS

La carence actuelle des médicaments vaso-dilatateurs à base d'acétylcholine autant que les multiples succès obtenus par les injections intracirculatoires de novocaïne dans des cas pathologiques extrêmement divers nous ont amenés à essayer cette substance dans le traitement des troubles vasculaires cérébraux.

A l'origine du ramollissement, qui est le syndrome le plus fréquemment observé, on retrouve, en effet, deux facteurs ; d'une part, un facteur anatomique : l'oblitération vasculaire, par thrombose ou embolie, qui est le plus souvent *incomplète* ; d'autre part, un facteur fonctionnel : le spasme artériel local, qui complète l'oblitération,

habituellement accompagné d'un spasme artériel à distance, qui perturbe la circulation des régions voisines.

L'importance relative de ces deux éléments est pratiquement impossible à établir, mais, si la lésion anatomique échappe totalement à notre action, il n'en est pas de même des réactions vaso-motrices qui l'accompagnent.

Injectée dans la circulation cérébrale, la novocaïne exercera une double action : tout d'abord, par ses propriétés vaso-dilatatrices, elle peut atténuer le spasme et dilater certaines branches anastomotiques (souvent insuffisantes d'ailleurs) ; de plus, par son action anesthésique sur les endothéliums vasculaires, elle rompt au niveau de la thrombose ou de l'embolus le réflexe irritatif vaso-constricteur.

Les essais que nous avons effectués au cours des derniers mois découlèrent de ces constatations théoriques, autant que des excellents résultats obtenus par Leriche dans les artérites des membres inférieurs (1).

Chez les premiers malades traités, nous avons d'abord utilisé la *voie intracarotidienne* et avons injecté du côté de la lésion cérébrale un à trois centicubes de la solution de novocaïne ou syncaïne à 1 p. 100, non adrénalinée. On conseille habituellement de ponctionner la carotide à 2 centimètres au-dessus du sternum, en avant du bord antérieur du muscle satellite ; personnellement, nous avons utilisé la voie « rétro-sterno-cléido-mastoïdienne » ; ayant à traiter des malades âgés et amaigris, nous avons abordé très facilement l'artère par le bord postérieur du muscle, à 2 ou 3 centimètres du creux sus-claviculaire, la tête du sujet étant portée en flexion et rotation du côté opposé.

Immédiatement après l'injection, qui doit être très lente, on constate parfois une congestion marquée mais éphémère de l'hémiface correspondante.

Toutefois, chez une malade, certaines injections ont provoqué un choc très bref (quelques secondes), mais assez brutal, qui s'accompagne d'une poussée hypertensive, probablement par inhibition passagère du sinus.

Bien que ces incidents n'aient entraîné aucune conséquence fâcheuse, chez d'autres sujets ne présentant qu'un coma vigil, nous avons utilisé la voie veineuse à la dose de 10 centicubes et avons obtenus des résultats à peu près identiques.

Résultats. — Nous avons rapporté nos cinq premières observations détaillées à la Société des sciences médicales de Montpellier (P. Rimbaud et Brunel, février 1944).

Quelle que soit l'importance de l'ictus, *dans tous les cas*, l'injection intracirculatoire a été suivie d'une amélioration immédiate des troubles neurologiques. Chez les malades se trouvant dans un coma profond, la conscience réapparaît après une demi-heure, quelques mouvements s'ébauchent. Lorsque la perte de connaissance n'est pas totale, la disparition des signes d'hémiplégie est très rapide, la récupération fonctionnelle est presque complète.

Toutefois, l'atténuation des symptômes neurologiques ne persiste que quelques heures, et il est absolument nécessaire de *renouveler l'injection* dans les vingt-quatre heures et de poursuivre cette thérapeutique pendant une semaine.

Malgré le nombre encore restreint de nos observations, nous avons l'impression que l'action de la novocaïne est supérieure à celle de l'acétylcholine. Chez deux malades, les deux médicaments furent utilisés successivement : la première, âgée de quatre-vingts ans, présentait un coma vigil ; malgré l'injection d'acétylcholine, les symptômes s'aggravent (stertor, respiration de Cheyne-Stokes), la fin paraît imminente. Un quart d'heure après l'injection de novocaïne intraveineuse, la connaissance réapparaît ; seule l'hémiplégie persistera. Chez une seconde malade âgée de cinquante-huit ans, traitée depuis six jours par l'acécholine pour une hémiplégie complète sans qu'aucune amélioration ne se dessine, l'injection quotidienne de novocaïne pendant une semaine provoque la régression totale des signes moteurs.

Existe-t-il des *contre-indications* absolues à cette technique ?

A priori, il semble que l'hémorragie cérébrale doive constituer la principale. En pratique, s'il s'agit d'une rupture vasculaire importante, les destructions parenchymateuses sont immédiates et définitives ; la novocaïne n'aggravera probablement pas les lésions ; s'il s'agit d'une hémorragie par « érythrodiapédèse », cette thérapeutique peut être nuisible en augmentant les phénomènes vasoparalytiques et la stase qu'ils entraînent.

Cependant, cette pathogénie de l'hémorragie cérébrale est encore discutée, et par ailleurs le ramollissement est l'éventualité clinique la plus fréquemment observée. S'il demeure un doute sur la nature de la lésion cérébrale, nous estimons que, vu la gravité du pronostic, on ne doit pas hésiter à utiliser les injections intracirculatoires de novocaïne, les premiers résultats acquis étant extrêmement encourageants.

(1) La bibliographie de la question des injections intracirculatoires de novocaïne est rapportée dans la thèse de DESCOUS, Montpellier, 1941, n° 93.

LES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DE L'" OPIUM FRANÇAIS "

PAR

MM. Fred SIGUIER, R. GIUDICELLI et M. VIGNERON

Parcourir les routes du monde à la recherche de l'opium exotique ; voir depuis quatre ans se tarir une à une les sources de ce produit irremplaçable ; s'apercevoir en définitive qu'il nous est possible, en France, de l'obtenir à partir du pavot à œillette : telle est, en quelques mots, l'histoire de l' « opium français » (1).

Des publications récentes qu'il a suscitées se dégagent trois notions essentielles :

L'identité de composition chimique qualitative de la capsule du pavot à opium cultivé en France et du latex oriental ;

L'identité absolue, quant à leurs actions pharmacodynamiques fondamentales, des extraits de capsules de pavot indigène et des extraits d'opium ;

L'intérêt considérable de ces faits en thérapeutique, dont l'opium constitue l'un des moyens d'action essentiels.

I. Identité de composition chimique de la capsule du pavot à opium cultivé en France et du latex oriental. — A s'en tenir à une définition rigoureuse le terme *opium* doit être réservé au suc épaissi recueilli par incision de la capsule du *Papaver somniferum album*.

Mais des essais déjà anciens ont montré qu'il n'est nullement indispensable d'avoir recours, dans ce but, au seul pavot oriental. Le *Papaver somniferum album*,

(1) Voy. pour plus de détails : « L'Opium français », de MM. M. LOEPER, FRED SIGUIER et MATHEY (*Progrès médical*, 24 novembre 1943).

cultivé en France, donne également par incision un opium qui, dans certains cas particulièrement favorables, contient deux fois plus de morphine que l'opium de Smyrne. Seul le prix de revient élevé de cet opium indigène a fait renoncer à son emploi.

Ces constatations s'appliquent également au *Papaver somniferum nigrum* (pavot à œillette), à condition de mettre en œuvre certains procédés de culture dans lesquels sont pris en considération : l'altitude, le climat, la nature des engrais et des cultures antérieures.

Mais, en fait, et c'est ce qui importe, il est possible d'extraire directement de la capsule du pavot oriental ou indigène, sans incision et par la mise en jeu de solvants appropriés, les principes actifs alcaloïdiques qui ont valu à l'opium sa réputation plus que millénaire.

Ce sont les extraits obtenus de la sorte, à partir des capsules de pavots cultivés sur notre sol, que nous désignons sous le nom d' « Opium français ».

Ainsi, comme l'exprimaient récemment Mascré et Weitz (1), *la capsule de pavot devient l'égale de l'opium et non pas seulement son substitut.*

A cette affirmation, l'expérimentation physiologique et la clinique apportent un appui incontestable.

II. L'identité entre les actions pharmacodynamiques principales de l' « Opium français » et de l'opium exotique est remarquable. Elle a fait l'objet d'une étude d'ensemble de l'un d'entre nous (2), à qui nous emprunterons certaines constatations pour renforcer le parallèle clinique que nous ferons entre les extraits de capsules de pavot français à opium et les extraits d'opium orientaux.

(1) MASCRÉ et WEITZ (*Soc. de thérapeutique*, 22 décembre 1943).

(2) R. GIUDICELLI et M. VIGNERON, Composition et propriétés de deux formes d' « opium français » (*Progrès médical*, 10 décembre 1943).

III. Mais c'est principalement sur la valeur thérapeutique de l' « Opium français », employé sous sa forme injectable, que nous nous proposons d'insister ici.

Les hasards de la clinique ont permis à l'un de nous d'en vérifier, dès la première observation, les effets bienfaisants dans un cas dramatique de cancer pleuro-pulmonaire, atrocement douloureux et dyspnéisant. Depuis plusieurs centaines d'observations confirment cette identité d'action, et l'on peut aujourd'hui avancer que l' « opium français » détermine chez l'homme tous les effets fondamentaux et secondaires de l'opium d'importation.

A. *Parmi les effets fondamentaux* de l'opium, le pouvoir hypno-analgésique et l'action eupnéique sont les plus fréquemment recherchés.

1° *Le pouvoir hypno-analgésique* irremplaçable, qui permet au thérapeute, en apaisant la douleur, de faire, selon l'adage antique, œuvre divine, est rigoureusement et strictement comparable, quelle que soit l'origine, orientale ou indigène, de l'extrait employé.

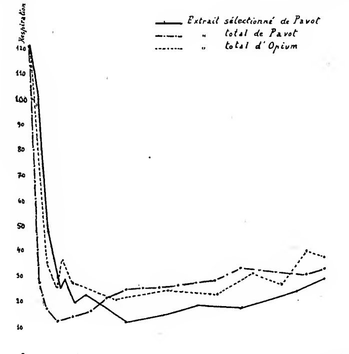


FIG. 1. — Modification du rythme respiratoire du lapin après injection sous-cutanée d'un centigramme de morphine base par kilo, sous forme de deux extraits de pavot et de l'extrait injectable d'opium total (formule Hérissey-Bridel).

Rien n'est, à cet égard, plus instructif que l'étude parallèle de l' « opium français » et de l'opium de source étrangère que nous avons poursuivie chez plusieurs dizaines de néoplasiques. Chez un même malade, en état d'équilibre thérapeutique et laissé volontairement dans l'ignorance du type de produit injecté afin d'éliminer toute suggestion, l' « opium français » détermine un apaisement de la douleur, dont le délai d'apparition, la qualité et le prolongement sont très exactement superposables à ceux que permet d'obtenir l'opium exotique. Telle est, à notre avis, la preuve la plus tangible de l'action thérapeutique de l'opium français sur l'élément douleur, bien que cette action se soit également manifestée dans plus de cent observations de syndromes douloureux

divers, mais ne se prêtant pas toutefois à une étude comparative aussi rigoureuse.

2° *L'action eupnéique*, de même, a toujours été impressionnante, égale à celle, depuis longtemps classique, de l'opium sur les manifestations respiratoires.

a. *Ainsi, cliniquement*, avons-nous pu la vérifier dans de nombreux cas d'angor de décubitus, d'œdème aigu du poumon, d'embolie pulmonaire, d'état de mal angineux (où la médication a été utilisée parfois en injection intraveineuse), d'infarctus du myocarde.

b. Ces données cliniques soulignent de façon décisive une *identité d'action* déjà observée par nous dans le *domaine expérimental*.

En effet, nous avions notamment pu constater que l'extrait de capsules de pavot français à opium provoque, en injection sous-cutanée, chez le lapin, une inhibition des centres nerveux nettement objectivée par un ralentissement considérable du rythme respiratoire. Ce dernier commence à diminuer rapidement cinq minutes après l'injection, passe ensuite par un minimum, puis revient peu à peu à sa valeur initiale douze à vingt-quatre heures après le début de l'expérience.

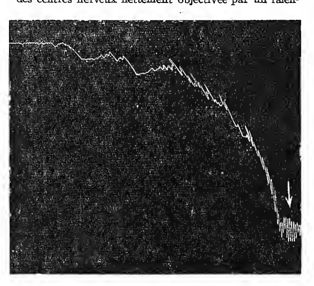


Fig. 2. — Intestin isolé de rat.
En ↑, on ajoute à 100 centimètres cubes de liquide de Tyrode une quantité d'extrait total de pavot (contenant 0gr,01 de chlorhydrate de morphine.

Les courbes de la figure 1 indiquent l'allure du phénomène.

Si l'on répète l'expérience avec un extrait injectable d'opium employé à teneur égale en morphine, on constate une identité d'action des plus nette. Dans les deux cas, la diminution maximum du rythme est en moyenne de 70 à 90 p. 100 et survient entre quarante-cinq minutes et quatre heures trente après l'administration du produit essayé, selon que la dose d'extrait injectée correspond à 0,001 ou à 0,01 de morphine base par kilo.

B. *Quant aux effets accessoires*, ils nous retiendront peu, et nous signalerons rapidement :

— L'hypotension habituelle, mais faible et fugace, constatée expérimentalement, non décelable cliniquement ;

— L'action dépressive cardiaque aux doses nettement toxiques;

— La vaso-constriction rénale et l'inhibition de la diurèse, appréciables seulement à des doses extrêmement élevées (0,002 par kilo) et sans rapport avec la posologie courante.

Cette double action sur le rein doit être rapportée à la morphine, ainsi que l'avaient précédemment établi A. Clerc et ses collaborateurs (1).

C. *L'action de l' « opium français » sur le tube digestif*, qui a particulièrement retenu notre attention, mérite, par contre, quelque développement.

Au cours de cet exposé, nous aurons à distinguer : d'une part, l'effet des *extraits totaux* de pavot français à opium ; d'autre part, celui d'un *extrait de pavot sélectionné*, c'est-à-dire volontairement privé de certains principes en vue d'accroître la tolérance de l'organisme à son égard.

1° *L'action sur l'intestin de l' « opium français » est, ici encore, identique à celle de l'opium d'Orient, à condition toutefois d'employer l'extrait total de capsules de pavot.*

a. *Expérimentalement*, cette similitude peut être établie par l'enregistrement des mouvements de l'intestin de lapin, de cobaye ou de rat, maintenu en survie dans du liquide de Tyrode.

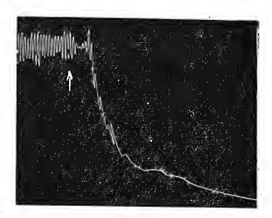


Fig. 3. — Intestin isolé de rat.
En ↑, on ajoute à 100 centimètres cubes de liquide de Tyrode une quantité d'extrait injectable d'opium contenant 0gr,01 de chlorhydrate de morphine.

L'action de l'extrait d'opium et de l'extrait total de capsules de pavot français à opium est caractérisée par la suppression pratiquement totale du péristaltisme et une chute importante du tonus (fig. 2 et 3).

Ces phénomènes ont pu être parfois reproduits sur l'intestin du chien *in situ*, après injection intraveineuse d'extrait total de pavot.

b. *Cliniquement*, nous avons vérifié l'action constipante de ce dernier dans de nombreuses observations de colites, de diarrhées rebelles, de bacillose intestinale, de néoplasmes digestifs.

A vrai dire, si l'action inhibitrice intestinale constitue l'une des propriétés les plus classiques de l'opium, l'application thérapeutique de celle-ci reste limitée à des éventualités bien précises. Dans l'immense majorité des cas, les troubles digestifs déterminés par l'emploi régulier ou quelque peu prolongé de l'opium engendrent plus de désagréments que d'avantages. D'importance mineure

(1) A. Clerc, R. Paris et C. Macrez, *C. R. Soc. biol.*, 1937, **124**, p. 714.

en regard de l'incomparable action analgésique, ce point n'est cependant pas négligeable et se rattache au problème de la tolérance de l'organisme vis-à-vis de la médication opiacée.

2° *Aussi était-il séduisant de conserver à l' « opium français » ses vertus thérapeutiques* en supprimant les inconvénients d'ordre digestif que détermine habituellement l'usage des extraits totaux.

a. *Expérimentalement*, la différence d'action entre l'extrait total de pavot et l'extrait sélectionné est extrêmement nette. En effet, en employant un extrait sélectionné, on observe constamment, au lieu de l'action paralysante sur l'intestin isolé déjà notée ci-dessus, une augmentation généralement considérable du péristaltisme, accompagnée d'une faible diminution du tonus.

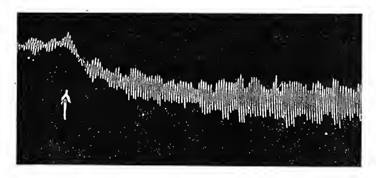


Fig. 4. — Intestin isolé de rat.
En ↑, on ajoute à 100 centimètres cubes de liquide de Tyrode une quantité d'extrait sélectionné de pavot contenant 0gr,01 de chlorhydrate de morphine.

L'intestin de chien *in situ* réagit de façon analogue à l'injection intraveineuse d'extrait sélectionné de pavot.

b. *Cliniquement*, il convient d'établir une distinction parmi les phénomènes digestifs déclenchés par l'opium, spécialement sous forme injectable.

En effet, il est une manifestation assez rare, mais non exceptionnelle, le *vomissement*, que l'opium français détermine dans les mêmes proportions que l'opium d'Orient. Il s'agit là, en fait, d'un phénomène dû, en grande partie, à une excitation centrale, lié à la teneur en morphine des produits injectés et se produisant à partir d'un certain taux de cet alcaloïde, qu'il soit administré isolé (sous forme de chlorhydrate) ou en association avec les alcaloïdes de l'opium autres que la morphine.

Par contre, la constipation, qui relève avant tout d'une action directe sur l'intestin, est pratiquement éliminée par l'emploi de l'extrait sélectionné de pavot, et c'est là, à notre avis, un progrès permettant de rendre plus maniable cette médication sans rivale.

D. *Malheureusement subsiste intégralement* le problème de l'accoutumance. En dépit des affirmations de certains morphinomanes se prétendant moins assujetti, par l'extrait sélectionné de pavot que par les extraits totaux de pavot et d'opium ou par le chlorhydrate de morphine, le danger d'accoutumance nous paraît identique.

Il serait donc dangereux de laisser s'accréditer, à l'égard de l' « opium français », la notion fausse d'un produit de remplacement, à tout prendre assez bénin, alors que sa teneur élevée et fixe en morphine et sa richesse en alcaloïdes non phénoliques légitiment sa soumission à la législation sur les toxiques stupéfiants et la même prudence dans ses indications qu'en ce qui concerne l'opium d'Orient.

Et peut-être faut-il voir dans ce revers la confirmation de l'identité que nous affirmions au début du présent exposé.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Hypochlorurémie et hypochlorurie dans les maladies infectieuses.

Chez trente pneumoniques traités simultanément par des sérums spécifiques pour chaque type de pneumocoques, et par les sulfamides, H. Lautrop et H. Madsen (*Nordisk Medicin*, 31 janvier 1942, XIII, n° 5, p. 321) dosèrent systématiquement les chlorures plasmatiques et urinaires. Ils firent de même chez une vingtaine de sujets présentant diverses autres maladies infectieuses aiguës. La majorité des malades ont présenté une diminution du taux des chlorures aussi bien dans le plasma que dans l'urine, ainsi que d'antres auteurs l'avaient déjà trouvé, et ceci quel que soit le type de l'infection. Il s'agit donc là d'un phénomène d'ordre très général. Il est probable que ces modifications du taux des chlorures sont dues à des changements dans l'équilibre électrolytique que l'on retrouverait dans ce que Eppinger a appelé l'« inflammation séreuse », qui joue un rôle important dans un grand nombre d'infections aiguës.

Au cours de ces maladies, il y aurait intérêt à remplacer le chlorure de sodium par du chlorure de calcium.

M. Poumailloux.

Les mélanoses de guerre (mélanose de Riehl).

La mélanose de Riehl est une pigmentation diffuse et réticulée atteignant tout ou partie de la face, prédominant sur le front et les tempes, s'arrêtant à la base d'implantation des cheveux. La teinte est brune ou rouge brun. Une dermite érythémato-œdémateuse prurigineuse peut la précéder. La disposition réticulée ne s'observe que par places et semble résulter de deux mécanismes différents : tantôt la pigmentation est d'emblée en réseau ; tantôt il y a dépigmentation partielle d'une zone d'abord pigmentée dans son ensemble ; une hyperkératose folliculaire ou un tatouage en noir des orifices pilosébacés est souvent observé sur les mains et les avant-bras. Pour Degos (*La Médecine*, 24e année, n° 5, p. 11, mai 1943), ces pigmentations sont un syndrome rentrant dans le cadre des pigmentations en général. La disposition réticulée ne justifie pas la création d'un cadre à part. Si la fréquence est plus grande depuis 1940, c'est que les conditions actuelles sont particulièrement aptes à créer des facteurs pigmentogènes : troubles nutritifs et avitaminoses, absorption de substances alimentaires de remplacement, manipulation de produits industriels nouveaux, photo-sensibilisateurs ou chromogènes, dérèglement neuro-végétatif.

M. Dérot.

Le Gérant : Dr André Roux-Dessarps.
Imp. Crété, Corbeil (S.-et-O.). — 7-44. — Dépôt légal n° 122, 3e trimestre 1944. 855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES MÉDICALES DES REINS EN 1944

PAR

Maurice DÉROT et Jean CANIVET

I. — ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUES

Dalous (1) assigne aux *fibres argentaffines* du rein un rôle métabolique et antixénique ; il lui semble possible que ces fibres aient dans les néphrites un rôle précollagène. Dans le rein artérioscléreux, Gouygou (2) constate la présence de vaisseaux anormaux et la présence d'anastomoses intra- et extra-capsulaires, et observe (3) dans les néphrites chroniques la coexistence de néphrons atrophiques et hypertrophiques. Kaiserling (4) ligature les *lymphatiques* du rein, étudie les variations anatomiques et fonctionnelles qui en résultent. Pour Feyrter (5), l'épithélium du segment intermédiaire a un rôle endocrine dont témoigne la présence de bourgeons en profondeur pouvant aboutir aux *îlots de cellules intertubulaires* de Becher.

Reilly (6) consacre au rôle du *système nerveux* en pathologie rénale un remarquable ouvrage.

Revenant sur les *néphrites allergiques* réalisées par Masugi en injectant à des lapins du sérum de canard antirein, Sarre (7) est amené à conclure que cette néphrite n'est pas liée à un spasme vasculaire, mais à un trouble immunobiologique : fixation rénale d'anticorps. Thomson (8), chez l'homme, note, d'autre part, un abaissement du taux du complément dans les néphrites aiguës.

Volhard (9) reconnaît dans la *pathogénie* du mal de Bright trois facteurs principaux : l'abaissement de la sécrétion rénale jusqu'à l'insuffisance, l'augmentation de la perméabilité des membranes cellulaires, l'abaissement de la perméabilité sanguine des glomérules.

II. — LES GRANDS SYNDROMES

Syndrome urinaire.

Étude par Lacassie (10) du rythme nycthéméral des mictions spontanées. Travail de Loeper (11) sur les facteurs de l'oligurie orthostatique physiologique. Teufl (12) recherche par l'alizarine une *colloïdurie* plus précise que l'albuminurie. Gukelberger (13) propose une méthode de recherche des petites quantités d'albumine et de polypeptides, et démontre ainsi l'existence d'une albuminurie physiologique. Harvier (14) précise la formule chimique de l'*albuminurie* de Bence-Jones qui dériverait de l'ossomucoïde. Rytand (15), Gömöri (16) étudient l'albuminurie orthostatique qui est, pour le dernier, liée à une stase veineuse d'origine lordotique.

Signalons la revue de Roger (17) et la thèse de Rault (18) sur les *porphyries*.

De nombreux cas d'*hémoglobinurie* avec azotémie, parfois mortels, attirent l'attention sur des facteurs étiologiques nouveaux : favisme (Brûlé [19], Cathala [19], Huber [19], Lamy [19]) ; choc traumatique par ensevelissement (Selberg [20]), parfois cause ignorée (Cathala [21]).

Azotémie.

Étude de l'*épreuve de Rheberg* par Nonnenbruch (22) et critique de la *constante d'Ambard* par Schmidt (23). Wegelin (24) décrit un procédé de recherche de l'urée tissulaire. Travail de Brœkmeyer (25) sur le dosage quantitatif de l'indicanurie; de Loeper (26) sur la guanidinémie, dont l'augmentation est peut-être responsable des convulsions urémiques. Fiessinger (27) distingue les *polypeptidémies* d'épuration, de sortie et de production. Sack (28) considère l'ammonurie des urines séparées comme un bon test des insuffisances unilatérales. *Au point de vue étiologique*, Mach (29) rapporte un cas d'azotémie centrale par intoxication oxycarbonée, et Black (30) constate dans les hématémèses un abaissement de l'*uræa clearance*, ce qui contribue à éclairer le problème des azotémies par hémorragie digestive.

Chlorémie.

Allott (31) rapporte cinq cas de *rétention chlorée* sans lésions rénales et a tendance à les attribuer à une lésion cérébrale. La lecture des observations évoque l'idée d'une déshydratation surajoutée. Tandis que Mach (32) consacre un rapport à la question des *hypochlorémies* de déperdition et de répartition, Gömöri (33), Lehnberg (34), Kerpell-Fronius (35). Bauer (36) étudient les rapports de l'hypochlorémie et de la néphrose calcaire. Les faits à retenir sont que cliniquement tous les degrés de calcifications rénales peuvent exister ; qu'expérimentalement l'interruption du pylore provoque non seulement une azotémie chloroprive, mais encore des altérations dégénératives du rein avec infiltration calcique des parties nécrosées ; que, si l'on emploie divers procédés pour provoquer des carences chlorées avec alcalose ou avec acidose, avec ou sans hyponatrémie, avec ou sans déshydratation, on aboutit à la conclusion que la déshydratation est responsable des lésions cellulaires rénales, mais que c'est l'alcalose qui commande les calcifications.

(1) DALOUS, FABRE et DE BRUX, *Biol. méd.*, 33-4-68, avril 1943.
(2) GOUYGOU, *Soc. anat. Paris*, 6 mai 1943.
(3) GOUYGOU et MIGNOT, *Soc. anat., Paris*, 3 décembre 1942.
(4) KAISERLING et SOOSTMEYER, *Wiener Klin. Wchsch.*, 52-50-1113, 15 décembre 1939.
(5) FEYRTER, *Mediz. Gesellschaft Steiermark Graz*, 6 juin 1941, et *Aertz. Verein zu Dantzig*, 14 décembre 1939.
(6) REILLY, *Le rôle du système nerveux en pathologie rénale*, 1 vol., Masson, édit., 1942.
(7) SARRE et SOSTMANN, *Klin. Wchsch.*, 21-1-8, 3 janvier 1942. — SARRE et WIRTZ, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, t. CLXXXIX, p. 1, 1942.
(8) THOMSON, ARNOTT et MATTHEWS, *The Lancet*, vol. 237, p. 734, 30 septembre 1939.
(9) VOLHARD, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 87-33-877, 16 août 1940.
(10) LACASSIE, *La Presse méd.*, n° 45, p. 664, 9 décembre 1943.
(11) LOEPER, COTTET et VARAY, *La Presse méd.*, n° 21, p. 289, 5 juin 1943.
(12) TEUFL, *Zschrft. f. Klin. Med.*, 136-6-775, 1939.
(13) GUKELBERGER et ABPLANALP, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, t. CLXXXVII, p. 392, 1941.
(14) HARVIER et RANGIER, *Acad. des sciences*, 11 janvier 1943.
(15) RYTAND, *Arch. of Int. Med.*, 59-5-837, mai 1937, et 59-5-848, mai 1937.
(16) GÖMÖRI et GREINER, *Klin. Wchsch.*, 21.48.1061, 28 novembre 1942.
(17) ROGER, PAILLAT, SCHACHTER et BOUDOURESQUES, *Gaz. hôp.*, 22 et 29 juillet 1939, 112, 58 et 60, 989 et 1021.
(18) RAULT, Sur un cas de porphyrinurie aiguë avec hémorragie cérébro-méningée (*Thèse Paris*, 1942).
(19) BRULÉ et PESTEL, *La Presse médicale*, 8 mai 1943, n° 18, p. 241. — BRULÉ, PESTEL et DURGENT, *B. M. S. méd. hôp. Paris*, 59-5-78, 19 décembre 1943 (voy. discussion : CATHALA, HUBER, LAMY).
(20) SEBERG, *Dtsch. Med. Wchsch.*, 1942, I, 561.
(21) CATHALA, VAILLE et MILLIEZ, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-15-195 et 198, 7 mai 1943.
(22) NONNENBRUCH, *Med. Welt*, 1941, p. 577.
(23) SCHMIDT, *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 187, p. 519, 1941.
(24) WEGELIN, *Schweiz. Mediz. Wchsch.*, 71-49-1517, 6 décembre 1941.
(25) BRŒKMEYER, *Klin. Wchsch.*, 19-46-1471, 18 novembre 1940.
(26) LOEPER, LESOBRE, BRETON et BAPTISTE, *La Presse médicale*, 23 octobre 1943, n° 40, p. 585.
(27) FIESSINGER, *J. des praticiens*, 53. 4, 11 et 18 février 1939 ; n°s 5, 6 et 7, p. 65, 81 et 99.
(28) SACK, *Klin. Wchsch.*, 19-21-497, 25 mai 1940.
(29) MACH et NAVILLE, *Schweiz. Mediz. Wchsch.*, 69-24-553, 17 juin 1939.
(30) BLACK, *The Lancet*, 6024-323, 11 février 1939.
(31) ALLOTT, *The Lancet*, 236-6036-1035, 6 mai 1939.
(32) MACH, *Soc. Med. Neuchâteloise*, 11 septembre 1941, in *R. méd. Suisse romande*, 1942, p. 75.
(33) GÖMÖRI et SARMAI, *Klin. Wchsch.*, 19-46-1465, 18 novembre 1940.
(34) LEHNBERG, *Beitr. Path. Anat.* 105-476-1941.
(35) KERPELL-FRONIUS et MARTYN, *Klin. Wchsch.*, 19-19-440, 11 mai 1940.
(36) BAUER, *Dtsch. z. Chir.*, 254-1-1940.

D'autre part, Loeper (1) note, dans un cas d'hypochlorémie par vomissements, une réaction hyperplasique de la surrénale. Travail de Perrin (2) sur l'hypochlorémie des rhumatisants et de Minet (3) sur la fréquence des chloropexies locales dans les tissus pathologiques.

Œdème.

Sarre (4) fait intervenir dans les œdèmes rénaux une *hyperméabilité des capillaires* augmentant la transsudation et un engorgement du flux lymphatique qui devient insuffisant pour assurer la résorption du liquide épanché.

Zothe (5) souligne qu'en raison du siège interstitiel de l'œdème la *circulation lymphatique* dont il propose un mode d'exploration a un grand intérêt.

Loeper (6) compare à l'œdème aigu pulmonaire un œdème rénal dont le liquide contenait 30 grammes d'albumine, ce qui semble indiquer l'altération des parois capillaires.

Cachera (7) montre que l'œdème peut être le signe isolé d'une altération du foie. Vignes (8) considère comme probable l'hyperfolliculinie dans l'*œdème menstruel.*

Mauriac (9), Chavany (10) admettent l'origine névraxique du syndrome neuro-œdémateux.

Dans l'**œdème de famine**, un rôle de premier plan revient à la carence en protides et à l'hypoprotidémie qui en résulte (Govaerts [11], Gounelle [12], Beaussard [13], Raynaud [14], Kan [15], Dassonville [16], Nonnenbruch [17], Mme Jacquel [18], Fucs [19], Minet [20]), dont une preuve supplémentaire est apportée par les bilans azotés de Fiessinger (21). Mais les troubles de l'équilibre lipidique (Chatagnon [22], Gounelle [22]) et même glucidique interviennent au second plan.

Le régime déchloruré, sans action pour Pasteur Vallery-Radot (23), est d'action inconstante pour Gounelle (24). La surcharge en chlorure donne d'abord une rétention occulte et ensuite une augmentation de l'œdème (Fiessinger [25]), ce qui semble dû à l'hypochlorémie notée par Girard (26).

A côté des troubles humoraux, il faut faire place aux facteurs organiques : trouble circulatoire lié à la famine (Govaerts [27]), trouble rénal (Nonnenbruch [28]), hépatique ou cardio-vasculaire préexistant (Rimbaud [29], Boulet [30]), peut-être même troubles cérébraux (Gendrot [31]). Ces œdèmes mixtes sont les plus graves. Le traitement de choix est un régime hyperprotidique. L'hypoprotidémie, en cas de guérison, survit à l'œdème (Dœnecke [32]). Au point de vue expérimental, Stefanopoulo (33) reproduit le syndrome chez *Macacus rhesus.*

Hypertension.

Une étude extrêmement intéressante des conditions physiques et physio-pathologiques qui peuvent aboutir à une hypertension artérielle est entreprise par Wetzler (34) et par Hildebrand (35), les auteurs sont amenés à dissocier les différents facteurs qui interviennent dans chaque cas (*Schlagvolume, Minutenvolume,* Résistance et élasticité périphériques) en se combinant de manière variable.

Au point de vue pathogénique, la théorie rénale rénovée par les expériences de Goldblatt est défendue par Fahr et Volhard (36), Barath (37), Gloor (38), qui admettent l'existence d'une hypertonie rénale secondaire à une ischémie rénale dont l'origine serait une lésion des glomérules et du parenchyme provoquant une gêne de la circulation peut-être par l'intermédiaire d'une sécrétion interne.

Ces substances pressives extraites des reins des animaux avec (Stollowsky [39]) ou sans ligature préalable (Enger [40]), ainsi que du sang des animaux d'expérience (Enger [41]) ou des malades hypertendus (Kouschegg [42]), sont étudiées sous le nom de néphrine et de rénine, cependant que Riser (43) conteste leur existence. Mais l'hypertension, qui, au même titre que la fièvre, n'est qu'un symptôme, (Ostertag [44]), peut être due aussi à un trouble endocrinien : hypophysaire (Berblinger [45] trouve chez les hypertendus une prolifération des éléments basophiles dans l'hypophyse antérieure et même dans l'hypophyse postérieure) ; à un trouble surrénal, non seulement au cours de médullosurrénalome (Hermann [46]), mais encore au cours de tuberculose surrénale, comme le montre Grosgurin (47) ; des lésions cérébrales peuvent aussi être en cause : tumeur de l'étage postérieur (Michon [48]) ; atteinte du cerveau intermédiaire par un processus encéphalitique ou toxique — CO-Pb — (Sturm [49]), agissant

(1) Loeper, Bioy et Vignalou, *Gaz. des hôp.*, 112-41-725, 24 mai 1939.
(2) Perrin, Louyot et Verain, *Le Progrès médical*, 66-53-1775, 31 décembre 1938.
(3) Minet et Warembourg, *Le Progrès médical*, 66-42-1381, 15 octobre 1938.
(4) Sarre et Wirtz, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 189-1-1942.
(5) Zothe, *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXXXIX, n° 3.
(6) Loeper, *Acad. méd.*, 13 avril 1943.
(7) Cachera, Barbier et Rouzaud, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-1-25, 22 janvier 1943.
(8) Vignes, *La Presse médicale*, 16 octobre 1943, n° 39, p. 570.
(9) Mauriac, *Paris médical*, 20 mars 1943.
(10) Chavany et Feld, *La Presse médicale*, n° 1, p. 3, 9 janvier 1943.
(11) Govaerts et Lequime, *La Presse médicale*, n° 27, p. 387, 17 juillet 1943.
(12) Gounelle, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-25-377, 22 octobre 1943. — Gounelle, Bachet et Marche, *La Presse médicale*, 9 octobre 1943, n° 38, p. 558.
(13) Beaussard, Feuillet et Secques, *La Presse médicale*, 6 mars 1943, n° 9, p. 110.
(14) Raynaud et Laroche, *Soc. biologie*, 10 avril 1943.
(15) Kan (M.), Contribution à l'étude du syndrome œdème-anémie-polyurie dans les carences et déséquilibres alimentaires (*Thèse Paris*, 1943).
(16) Dassonville (G.), Contribution à l'étude des œdèmes par déséquilibre alimentaire (*Thèse de Lille*, 1943).
(17) Nonnenbruch, *Dtsch. Mediz. Wchsch.*, 1942, n° 18.
(18) Mme Jacquel, née Muner, Œdèmes par carence alimentaire (*Thèse Nancy*, 1943).
(19) Fucs, Contribution à l'étude des œdèmes par carence et déséquilibre alimentaire (*Thèse Paris*, 1942).
(20) Minet, Warembourg et Linquette, *Soc. méd. Nord*, 16 avril 1943.
(21) N. Fiessinger et Trémolières, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-25-359 et 59-25-360, 9 juillet 1943.
(22) P. et Mlle Chatagnon, *Soc. méd. psychologique*, 12 avril 1943.
(23) *Loc. cit.*
(24) Pasteur Vallery-Radot, J. Loeper et Tabone, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-1-45. 29 janvier 1943.
(25) Fiessinger et Trémolières, 59-1-23, 22 janvier 1943.
(26) Girard, Louyot et Verain, *Soc. méd. Nancy*, 14 avril 1943.
(27) et (28), *Loc. cit.*
(29) Rimbaud, Serre et Vedel, *Soc. sc. méd. Montpellier et Languedoc méditerranéen*, 4 juin 1943.
(30) Boulet, Chardonneau et Bosc, *Soc. sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 5 mars 1943 (2 communications).
(31) Gendrot (Louis), Contribution à l'étude de l'œdème famélique (*Thèse Paris*, 1943).
(32) Dœnecke, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 189-82-1942.
(33) Stefanopoulo, *Ass. microbiolog. langue française*, 1er juillet 1943.
(34) Wetzler, *Med. z. Gesellschaft Frankfurt-am-Main*, 20 novembre 1940.
(35) Hildebrand, *Klin. Wchsch.*, 19-37-934, 14 septembre 1940, et 19-47-1206, 23 novembre 1940.
(36) Fahr et Volhard, *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 188-5-473, 1942.
(37) Barath, *Wien. Klin. Wchsch.*, 1941, n° 5, p. 91.
(38) Gloor, *Z. Urol. Chir. und Gynäk.*, 46-7-1941.
(39) Stollowsky, *Z. f. Klin. Med.*, 1940, n° 32.
(40) Enger et Dolp, *Z. f. Klin. Med.*, 139-541-1941.
(41) Enger et Zelinghoff, *Z. f. Klin. Med.*, 139-572-1941.
(42) Kouschegg, *Wien. Mediz. Gesellschaft*, 12 janvier 1940.
(43) Riser, Planques et Dardenne, *La Presse médicale*, 9 janvier 1943, n° 1, p. 2.
(44) Ostertag, *Berl. Mediz. Gesellschaft*, 3 décembre 1941.
(45) Berblinger, *Die Mediz. Welt.*, 1940, n° 52.
(46) Hermann, Wertheimer, Lecuire et Galy, *S. M. hôp. Lyon*, 1er juin 1943. — Lecuire (P.), Galy et Mme Galy, *La Presse médicale*, 14 août 1943, n° 30, p. 442. — Hermann, Galy et Lecuire, *Soc. endocr.*, 27 mai 1943. — Mme Galy, Médullosurrénalome hypertensif (*Thèse Lyon*, 1943).
(47) Grosgurin et Dubois-Ferrière, *Rev. méd. Suisse romande*, 62-2-136, 25 février 1942.
(48) Michon et Rousseaux, *Soc. méd. Nancy*, 13 janvier 1943.
(49) Sturm, *Dtsch. Mediz. Wchsch.*, 1942, n° 5.

par vaso-constriction réflexe (Sturm) ou libération de vasopressine (Bierhaus [1]).

Au cours du diabète qui vieillit précocement le malade, l'hypertension serait due à une lésion glomérulaire (Auroi [2]) et est de pronostic sévère (Crassusis [3]). Chez les prostatiques, elle peut être sous la dépendance de la rétention vésicale (Saric [4]).

Au point de vue clinique, Volhard (5) défend sa distinction d'une hypertension pâle avec vaso-constriction généralisée, dépendant d'une gêne primitive de la circulation rénale dans laquelle les lésions artériolaires des autres organes sont secondaires au spasme et d'une hypertension rouge, sans vaso-constriction, due à une hypertonie primitive souvent endocrinienne. Fahr (6) essaie de trouver des bases anatomiques à la distinction entre la néphrosclérose bénigne, dont les lésions sont analogues à l'artériosclérose et ne sont remarquables qu'à cause de leur localisation aux artérioles des reins, et la néphro-angiosclérose maligne, qui est analogue à la périartéritis nodosa au point de vue histologique, mais diffère de cette dernière par sa localisation aux petits vaisseaux du rein

Au point de vue sémiologique, Milliez (7) distingue parmi les accidents cérébraux un œdème aigu méningo-encéphalique donnant lieu à un accès céphalalgique ou à un coma convulsif, et un œdème subaigu réalisant un syndrome d'hypertension intracranienne. Donnadieu (8) rapporte un cas de troubles mentaux guéris par splanchnectomie.

Au point de vue thérapeutique, Sarre (9) montre que, parmi les facteurs agissant sur les centres nerveux : la nitroglycérine, l'hyperventilation, le véronal, la fièvre abaissent la tension, que la strychnine et le CO^2 élèvent ; Delachaux (10) a utilisé l'irradiation par ondes courtes du sinus carotidien ; Delherm (11), la rœntgenthérapie générale ; Lemaire (12), les anesthésies sympathiques, et Corteel (13), les injections de progestérone. Quant à la place à assigner à la chirurgie, elle fait l'objet des habituelles controverses. Rochlin (14), Patel (15) confirment la nécessité d'intervenir en cas de tumeur surrénale, mais les indications sont difficiles à préciser en dehors de ces cas, tant les résultats obtenus sont variables (voy. les observations de P. Étienne-Martin [16], Fontaine [17], Langeron [18], Pilgerstorfer [19], Nonnenbruch [20]), si bien que Langeron se demande si, dans certains cas, l'énervation que l'on croit faire n'est pas illusoire. Cependant, Rochlin (*loc. cit.*) propose une intervention nouvelle, la section du nerf de François Frank. Sans suivre complètement Volhard (*loc. cit.*), qui déclare les résultats médicaux supérieurs aux résultats chirurgicaux, force est

(1) BIERHAUS, *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CCII, n° 2.
(2) AUROI, *Schweiz. Mediz. Wchsch.*, 1943, n° 33.
(3) CRASSUSIS et POULIAKOS, *D. A. f. Klin. Mediz.*, t. CLXXXVII, n° 2.
(4) SARIC et DAX, *Soc. méd. et chir. Bordeaux*, mai 1943.
(5) VOLHARD, *Dtsch. Mediz. Wchsch.*, 66-16-426, 19 avril 1940.
(6) FAHR, *Klin. Wchsch.*, 1939, n° 49, et *Dtsch. Mediz. Wchsch.*, 1941, t. II, p. 1223.
(7) MILLIEZ, Accidents cérébraux des hypertendus et œdème méningo-encéphalique (*Thèse Paris*, 1943).
(8) DONNADIEU, RELIER et FÉLIX, *Soc. méd. psych.*, 12 avril 1943.
(9) SARRE et RAMB, *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXXXIX, n° 2.
(10) DELACHAUX et SCHNEIDER, *Schweiz. Mediz. Wchsch.*, 69-23-522, 10 juin 1939.
(11) DELHERM et FISCHGOLD, *Le Progrès médical*, 67-25-922, 24 juin 1939.
(12) LEMAIRE et LOEPER, *Le Progrès médical*, 67-25-912, 24 juin 1939.
(13) CORTEEL, *La Presse médicale*, 13 novembre 1943, n° 42, p. 621 ; *Soc. endocr.*, 28 janvier 1943 et 27 mai 1943.
(14) ROCHLIN, Essai sur le traitement chirurgical des hypertensions artérielles (*Thèse Paris*, 1942).
(15) PATEL, *Le Progrès médical*, 67-25-916, 24 juin 1939.
(16) ÉTIENNE-MARTIN, *La Presse médicale*, 1943, n° 13, p. 163, 3 avril.
(17) FONTAINE et MAYER, *Arch. mal. du cœur*, 32-9-860, septembre 1939.
(18) LANGERON, *Soc. méd. et anat. clinique de Lille*, 5 mai 1942.
(19) PILGERSTORFER, *Klin. Wchsch.*, 21-34-753, 22 août 1942.
(20) NONNENBRUCH, *Frankf. Mediz. Gesellschaft*, 19 mars 1940, et *Klin. Wchsch.*, 19-18-409, 4 mai 1940.

de reconnaître que le traitement chirurgical de l'hypertension doit être un traitement d'exception.

De l'insuffisance fonctionnelle aux syndromes extrarénaux.

Nonnenbruch (21) définit sous le nom d'*extrarenale Nierensyndrom* ce que nous appelons insuffisance fonctionnelle des reins. Il définit, en effet, comme syndrome extrarénal tous les cas où, sous la dépendance d'une lésion extrarénale, se produisent des troubles de la fonction rénale qui disparaissent aussitôt que le syndrome rénal d'origine extrarénale disparaît. L'auteur distingue trois cas principaux d'*extrarenale Nierensyndrom* : le syndrome hépato-rénal, l'hypochlorémie, les troubles cérébraux, notamment après hémorragie méningée sous-arachnoïdienne. Dans tous ces cas, le rein n'est pas lésé anatomiquement, mais il y a une insuffisance d'excrétion liée soit à l'oligurie, soit à une polyurie avec isosthénurie, c'est-à-dire avec abaissement considérable du pouvoir de concentration du rein.

Un exemple très schématique des cas étudiés par Nonnenbruch est la belle observation d'encéphalite psychosique aiguë azotémique ourlienne apportée par Desbucquois (22) ; il existait, en effet, anatomiquement des lésions encéphalitiques, mais pas de lésions rénales, malgré l'élévation de l'azotémie.

C'est sur des faits un peu différents et plus proches de ce que nous appelons en France facteurs extra-rénaux qu'insiste Zothe (23). Cet auteur oppose, en effet, aux néphrites pures, à symptomatologie purement urinaire, les néphrites avec œdème et hypertension, qui sont, dit-il, des maladies générales.

III. — LES NÉPHRITES

1. Classification.

Buinewitsch (24) propose de distinguer : 1° des glomérulo-néphrites aiguës infectieuses : par exemple, néphrite streptococcique ; des néphrites tubulaires aiguës ou néphroses, par exemple, néphrite mercurielle, et des néphrites glomérulo-tubulaires aiguës ; 2° des glomérulo-néphrites chroniques comprenant des néphro-cirrhoses glomérulaires et des néphro-cirrhoses artérioscléreuses ; des néphrites chroniques tubulaires comprenant la néphrite lipoïdique tubulaire luétique, la néphrite amyloïde, la néphrite diabétique ; des néphrites glomérulo-tubulaires chroniques. A la base de la classification se trouve une conception physiologique d'après laquelle les canalicules éliminent eau et NaCl, les glomérules l'urée, mais avec échange moléculaire entre les deux segments permettant une réabsorption partielle de l'eau et du sel par le glomérule. Par ailleurs, la distinction entre néphrose et néphrite est toujours soutenue par l'école allemande (Randerath [25], Kahler [26], bien que se fasse jour une évolution discrète vers les conceptions physio-pathologiques de l'école française.

2. La néphrite de guerre.

La *néphrite de guerre* (*Feldnephritis, Schützen Grabennephrites*) semble avoir été fréquente, puisque Jacobi (27) a pu en observer 800 cas.

(21) NONNENBRUCH, *Die Mediz. Welt.*, 1941.23.577 ; *Münch. Mediz. Wchsch.*, 1942-1-146 ; *Phys. Mediz. Gesellschaft Wurzburg*, 22 janvier 1942.
(22) DESBUCQUOIS, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-10-130, 26 mars 1943.
(23) ZOTHE, *Arbeitsgemeinschaft Dtsche Arzte in Prag*, 20 juin 1941.
(24) BUINEWITSCH, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 87-7-169, 16 février 1940.
(25) RANDERATH, *Klin. Wchschr.*, 20-12-280, 22 mars 1941.
(26) KAHLER, *Mediz. Klinik*, 1941, n°s 16 et 17, p. 406.
(27) JACOBI, KREYENBERG, DOISCHEL, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-34-491, 27 août 1943.

Elle semble favorisée par le froid et l'humidité, mais apparaît aussi en été.

Au point de vue sémiologique, la forme la plus complète débute par fièvre, frissons, céphalée, courbature, quelquefois bronchite, rarement angine (Arnold [1]), et se caractérise par un œdème de type rénal, une hypertension avec gros cœur et souvent bradycardie, une albuminurie avec cylindrurie et souvent hématurie évidente ou microscopique. La rétinite, les convulsions sont rares (4 p. 100 et 2 p. 100). L'azotémie dépasse 0gr,50 dans la moitié des cas et atteint rarement des taux élevés. La splénomégalie est fréquente.

La mortalité n'est pas très grande, 0,3 à 8 p. 100 suivant les statistiques ; la guérison serait complète dans 90 p. 100 des cas.

Formes cliniques. — Forme rénale pure sans hypertension ni œdèmes ; forme hypertonique avec œdème, hypertension et insuffisance cardiaque sans lésions rénales (Arnold [2]), dont une variante est la forme hypertensive pure de Henkel, où manquent les œdèmes ; forme œdémateuse pure sans albuminurie (Henkel [3]).

La pathogénie est très discutée : c'est une infection spécifique : Munk, Lichtwitz, Arnold (2), Rüdisser (4) ;

Une infection urinaire : Naunyn ;

Une infection amygdalienne : Citron ;

Une allergie vis-à-vis du streptocoque des voies aériennes (Nonnenbruch) ;

Elle s'apparenterait à la fièvre de Wolhynie (Reuter [5]), maladie dont on discute les rapports avec *Lept. grippotyphosa.* (C'est une diencéphalose pour Henkel [3].)

Modernisant l'hypothèse classique qui attribuait la maladie au froid (Hirsch), Becher (6) émet l'hypothèse que le froid provoque un abaissement du taux de l'histaminose rénale, d'où résulte un excès d'histamine entraînant dans le rein un conflit antigène-anticorps.

Robbers (7) a, d'autre part, essayé d'inoculer la maladie à six hommes sains ; dans cinq cas, il n'y a eu aucun résultat, le sixième sujet a fait une fièvre de Wolhynie.

La thérapeutique n'a rien que de très classique, la cure de soif y est très employée.

3. Néphrites et sulfamides.

Le Sonneur (8) distingue des hématuries accompagnées ou non de la formation de calculs de sulfamidopyridine du syndrome azotémique avec oligurie ou anurie. Ces cas sont rares, surtout chez les sujets à reins antérieurement intacts (Schnitzler [9]) ; par contre, on observerait dans 50 p. 100 des cas un déficit fonctionnel passager.

Par ailleurs, Decoux (10), Huriez (11), Swynghedauw (12) rapportent chacun un cas d'anurie guérie par la décapsulation ; Enger (13) et Chiray (14), chacun un cas d'anurie mortelle ; Strasser (15), un cas d'hémoglobinurie ; Bien (16), un cas d'hépatite pure

(1) et (2) ARNOLD, *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, t. CXC, n° 5, et *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-38-547, 24 septembre 1943.
(3) HENKEL, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-26-392, 2 juillet 1943.
(4) RÜDISSER, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 89-41-863, 9 octobre 1942.
(5) REUTER et SCHÆFER, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-30-437, 30 juillet 1943.
(6) BECHER, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 88-1-1, 3 mars 1941.
(7) ROBBERS, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-2-23, 8 janvier 1943.
(8) LE SONNEUR, A propos d'une observation de néphrite azotémique au cours d'une septicémie traitée par les sulfamides (*Thèse Paris*, 1943).
(9) SCHNITZLER, Contribution à l'étude des complications rénales consécutives au traitement par les sulfamides (*Th. Paris*, 1943).
(10) DECOUX et FONTAN, *Soc. méd. Nord*, 18 décembre 1942.
(11) HURIEZ, *Soc. méd. Nord*, 18 décembre 1942.
(12) SWYNGHEDAUW, LAINÉ et RENARD, *Soc. méd. Nord*, 18 décembre 1942.
(13) ENGER, *Dtsch. Med. Wchsch.*, 66, 1940, p. 1292.
(14) CHIRAY, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-5-76, 19 février 1943.
(15) STRASSER et SINGER, *Mediz. Klinik.*, 34-23-783, 10 juin 1938.
(16) BIEN et TUNG, *The Chin. Med. J.*, 56-5-424, novembre 1939.

4. Néphrites et dermatoses.

Ohntrupp (17) constate chez les urémiques une augmentation du poids spécifique des cellules cutanées. Louyot (18) observe dans cinq cas de dermatoses non précisés une hyperchlorémie et pense à l'existence de troubles fonctionnels rénaux. Dérot (19), rapportant deux cas de néphrites eczémateuses, pense que la plupart des néphrites secondaires aux affections cutanées sont dues à un facteur microbien primitif ou de surinfection. Mouriquand (20), Duhamel (21) étudient les manifestations rénales de la gale, dont ce dernier observe 6 cas sur 115 galeux hospitalisés. Il s'agit, en règle, d'albuminuries bénignes avec ou sans hématuries, avec ou sans cylindrurie. La pyodermite semble être l'agent de la néphrite.

5. Néphrites et néphropathies.

Néphrites toxiques. — Page (22) rapporte trois cas de *néphrite mercurielle* après cystoscopie, et Hildebrand (23), un cas après introduction vaginale d'oxycyanure. Joséphine Barnes (24) a obtenu une guérison par injection intraveineuse de formaldéhyde sulfoxylate de soude. Chalmers (25), Tompsett (26) étudient la teneur en plomb du sang, et ce dernier auteur pense qu'une teneur de 100 μ et une élimination fécale de un milligramme indiquent une *intoxication saturnine.* Perrault (27) souligne que la mise en évidence d'hématies ponctuées est le maître symptôme du saturnisme. Hess (28) diminue expérimentalement de 50 p. 100 la toxicité de la céruse en injectant simultanément de l'acide 8-oxycholine-5-sulfurique et de l'extrait anti-anémique de foie. Pour Annick Chevallier-Prigent (29), la *néphrite oxycarbonée*, qui est sans rapport avec l'intensité de l'intoxication, se caractérise par une azotémie, avec albuminurie et cylindrurie, et est d'étiologie obscure, nerveuse ou rénale.

Néphrites infectieuses. — Wetzel (30) rend l'urémie responsable de certaines des altérations cérébrales de la *rougeole*, maladie où les altérations rénales seraient plus fréquentes qu'on ne croit. Stepp (31) rapporte un cas de *néphrite hématurique grippale* avec cystite guérie par les sulfamides. Lemierre (32) insiste sur l'importance des formes azotémiques pures de la *néphrite érysipélateuse* avec manifestations psychiques. Jahn (33) rapporte 5 cas de *néphrites scarlatineuses* à symptomatologie presque uniquement hypertensive, dont 3 cas ont évolué vers une hypertonie durable. Frey (34) étudie un cas de cet ordre au point de vue physique et attribue l'hypertonie à une augmentation généralisée de la résistance élastique, liée elle-même à une altération colloïdale de la musculature lisse qui commande le tonus vasculaire.

(17) OHNTRUPP, *Beitr. Path. Anat.*, 105-489-1941.
(18) LOUYOT et VERAIN, *Soc. méd. Nancy*, 14 avril 1943.
(19) DÉROT et Mme BOREAU-MONGHAL, *Gaz. méd. de France*, 51-3-37, février 1944.
(20) MOURIQUAND, GATE et BERTRAND, *La Médecine*, 21-1-12, janvier 1940.
(21) DUHAMEL (M.), Les néphrites de la gale (*Thèse Paris*, 1942).
(22) PAGE et WILSON, *The Lancet*, 238-6084-640, 6 avril 1940.
(23) HILDEBRAND, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 88-14-397, 9 avril 1941.
(24) BARNES (JOSÉPHINE), *The Lancet*, 236-6020-89, 14 janvier 1939.
(25) CHALMERS, *The Lancet*, 238-6080-447, 9 mars 1940.
(26) TOMPSETT et ANDERSON, *The Lancet*, 236-6042-559, 11 mars 1939.
(27) PERRAULT et LESURE, *Le Progrès médical*, 69-17 et 18, p. 285, 26 avril 1941.
(28) HESS, *Klinische Wchsch.*, 19-5-104, février 1940.
(29) CHEVALLIER-PRIGENT (ANNICK), Contribution à l'étude de l'intoxication par l'oxyde de carbone, Azotémie oxycarbonée (*Thèse Paris*, 1943).
(30) WETZEL, *Med. Klinik*, 1940, t. II, 1312.
(31) STEPP, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-30 et 31, n° 458, 30 juillet 1943.
(32) LEMIERRE, *Journal des praticiens*, 53-30-481, 29 juillet 1939.
(33) JAHN et KUSTER, *Dtsch. Mediz. Wchsch.*, 66-16-431, 19 avril 1940.
(34) FREY, *Schweiz. Mediz. Wchsch.*, 1940, n° 23.

Paillard (1) signale un cas de *néphrite varicelleuse* œdémateuse et hématurique précédée d'une angine aiguë survenue au dix-huitième jour de la maladie causale. Moulièş (2) décrit anatomiquement la *néphrite diphtérique* comme une néphrite mixte qui peut être congestive, dégénérative ou exsudative et qui atteint initialement le glomérule.

Néphrites de l'enfant. — Ces néphrites, qui peuvent réaliser tous les types cliniques rencontrés chez l'adulte (Siegl [3]), reconnaissent, suivant Myriam David (4), trois étiologies infectieuses principales : voies respiratoires, scarlatine, peau (impétigo), Marceron (5) insiste, d'autre part, sur le rôle de la gale. La dilatation aiguë du cœur, dramatique, mais souvent curable, intervient souvent dans ces néphrites et a probablement une origine neuro-végétative (Joussemet-Lefèvre [6]). Le pronostic éloigné est variable : Tallerman (7), sur 16 cas, note 5 guérisons complètes, 9 cas avec albuminurie cicatricielle ou petite anomalie de la P. S. P., 2 cas à évolution sévère.

Chez le nourrisson, Chapron (8) distingue, suivant la valeur de la chlorémie et du rapport érythroplasmatique, quatre syndromes indiquant ou non la rechloruration ou l'alcalinisation.

Néphrites diverses. — Nordmann (9) rapporte plusieurs cas de néphrites par *shock traumatique*. Sarens (10) relate un curieux cas de *contusion rénale* où un rein à moitié détruit conservait intégralement ses fonctions. Pour Zinck (11), l'*hépatonéphrite des brûlés* se caractérise au point de vue hépatique par une nécrose centro-lobulaire et au point de vue rénal par une glomérulonéphrose évoluant vers une calcification hypochlorémique. Étudiées par de Gowin (12), les *néphrites de la transfusion sanguine* seraient fréquentes, selon Brunner (13), après usage de sang citraté conservé ancien, qui expose à des hémolyses massives avec anurie mortelle. Selon Kerebel (14), les lésions rénales produites : œdèmes interstitiels et lésions tubulaires, sont plus des néphroses que des néphrites, et la théorie anaphylactique est celle qui rend le mieux compte de leur origine. Pannhorst (15) discute l'origine allergique d'un curieux cas de *néphrite par coup de soleil* survenue chez un eczémateux ayant eu précédemment des accidents rénaux d'origine amygdalienne.

Parmi les *néphrites hématuriques*, Serane (16) distingue deux cas : *a.* les néphrites chroniques hématuriques d'origine généralement pharyngée, caractérisées par des hématuries avec albuminurie, cylindrurie, voire déficit fonctionnel, et qui sont anatomiquement des glomérulonéphrites focales ou *Herdnephritis* étudiées dans un article de Litzner (17) ; *b.* des néphropathies hématuriques dont les plus fréquentes sont la papillite hémorragique et l'angiome des papilles.

Juzbacie (18) décrit sous le nom de nécrose cortico-rénale *(Nierenrindennekrose)* un cas de néphrite ayant compliqué une névrodermite infectée, dont un cas analogue aurait été publié par Stökenius et qui aurait une origine allergique. Schmidt (19), sous le nom de néphrite séreuse (*Seröse Nephritis*), étudie un curieux cas d'œdème du tissu rénal survenu au cours d'une amygdalite et qu'il compare anatomiquement au rein blanc toxique et à la néphrite séreuse exsudative.

Nanisme rénal.—Eric Martin (20) apporte une observation de nanisme rénal type Lorain. Hottinger (21), Seringe (22) Taddéi (23) rappellent les caractères de la maladie, qui se caractérise par des troubles de la croissance, de la polydipsie de la polyurie, des signes de néphrite azotémique sans hypertension ni œdème.

Anatomiquement, il s'agit d'une néphrite interstitielle avec petits reins rétractés. Au point de vue pathogénique, Taddéi oppose la théorie de la malformation congénitale des voies urinaires à la théorie de l'anomalie congénitale tubéro-hypophysaire, et Seringe discute les théories rénales, hypophysaires et parathyroïdiennes.

6. Néphrose lipoïdique.

De l'étude de dix observations, R. Wolfromm (24) conclut à l'existence même chez l'adulte d'une néphrose pure d'étiologie obscure caractérisée, au point de vue clinique et humoral, par un syndrome aujourd'hui classique et dont la lésion anatomique consiste en une infiltration graisseuse des tubes. Cette néphrose guérit généralement par la cure d'Epstein. A ce type appartiennent trois observations rapportées par Pasteur Vallery-Radot (25).

Wolfromm admet, d'autre part, une néphrose accompagnée d'emblée de néphrite dont elle est seule responsable et qui est à différencier de la sclérose lipoïdique ou néphrose lipoïdique ayant évolué vers la néphrite grave et de la néphrite avec syndrome lipido-protidique. A ce type appartiennent quatre cas de Pasteur Vallery-Radot (26), un cas de Grenet (27), un cas de Fiessinger (28), deux cas de Dérot (29).

Chez l'enfant, la néphrose peut être très précoce : trois mois dans le cas d'Audeoud (30) ; angine congénitale dans le cas de Gautier (31); mais, dans ces deux observations, il y avait coïncidence d'hérédo-syphilis.

Au point de vue anatomique, Pasteur Vallery-Radot (32) observe des lésions pancréatiques dans un cas de néphrose lipoïdique par ailleurs typique et a l'occasion de vérifier

(1) PAILLARD et MARTINET, *Soc. des sc. méd. Clermont-Ferrand*, 28 mars 1943.
(2) MOULIES, Étude anatomo-pathologique et clinique du rein dans les diverses formes d'angine diphtérique (*Thèse Bordeaux*, 1943).
(3) SIEGL, *Med. Klinik*, 1941, n° 2, p. 783.
(4) DAVID (MYRIAM), Étude clinique sur la néphrite aiguë infectieuse de l'enfant (*Thèse Paris*, 1942).
(5) MARCERON, Contribution à l'étude des néphrites aiguës chez l'enfant (*Thèse Paris*, 1942).
(6) JOUSSEMET - LEFÈVRE (JACQUELINE), La dilatation aiguë du cœur avec néphrite transitoire chez les enfants (*Th. Paris*, 1942).
(7) TALLERMAN et BURKHINSHAW, *The Lancet*, 236-6040-1255, 3 juin 1939.
(8) CHAPRON, Étude physio-pathologique de l'insuffisance rénale aiguë chez le nourrisson (*Thèse Paris*, 1943).
(9) NORDMANN, *Dtsch. Mil. Arzt.*, 6-26-1941.
(10) SARENS, *Dtsch. Med. Wchsch.*, 67-22-600, 30 mai 1941.
(11) ZINCK, *Klin. Wchsch.*, 19- 4-78, 27 janvier 1940.
(12) DE GOWIN, WARNER et RANDALL, *Arch. of Int. Med.*, 71-4-609, avril 1938.
(13) BRUNNER, *Dtsch. Z. Chir.*, 254, p. 350, 1941.
(14) KEREBEL, Les néphroses post-transfusionnelles (*Thèse Paris*, 1943).
(15) PANNHORST, *Klinische Wchsch.*, 21-41-909, 30 octobre 1942.
(16) J. SERANE, Néphropathies hématuriques et néphrite hématurique (*Thèse Paris*, 1942).
(17) LITZNER et HEILMANN, *Klin. Wchsch.*, 20-49-1224, 6 décembre 1941.
(18) JUZBACIE et SARRE, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 88-39-1069, 26 septembre 1941.
(19) SCHMIDT, *Frank. Z. Path.*, 56, p. 311, 1942.
(20) ERIC MARTIN, *Soc. méd. de Genève*, 15 avril 1943.
(21) HOTTINGER, *Schweiz. Mediz. Wchsch.*, 67-41-977, 9 octobre 1937.
(22) SERINGE, *Gaz. des hôp.*, 114, n° 3, p. 21, 8 janvier 1941.
(23) TADDEI, Considérations sur le nanisme rénal (*Thèse Paris*, 1942)
(24) WOLFROMM, Néphrose lipoïdique pure et néphrose lipoïdique associée d'emblée à une néphrite chez l'adulte (*Thèse Paris*, 1943).
(25) PASTEUR VALLERY-RADOT, BUSSON, WOLFROMM, LAUDAT et TABONE, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-20-254, 4 juin 1943.
(26) PASTEUR VALLERY-RADOT, LAUDAT, LEMANT et WOLFROMM, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-20-259, 4 juin 1943. — PASTEUR VALLERY-RADOT, WOLFROMM et TABONE, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-20-256, 4 juin 1943.
(27) GRENET, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-10-111, 5 mars 1943.
(28) FIESSINGER et FAUVET, *La Presse médicale*, 9 janvier 1943, n° 1, p. 1.
(29) DÉROT et BOURDY, *Gaz. méd. de France*, 51-3-38, février 1944.
(30 AUDEOUD, *Soc. méd. Genève*, 19-12-40, in *Rev. méd. Suisse romande*, 1941, p. 439.
(31) GAUTIER et Mlle MIVILLE, *Rev. méd. Suisse romande*, 1942, n° 9, p. 740, 25 septembre.
(32) PASTEUR VALLERY-RADOT, LEROUX, Mlle GAUTHIER-VILLARS, MAURIC et WOLFROMM, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-22-281, 11 juin 1943. — PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC, Mlle GAUTHIER-VILLARS et R. WOLFROMM, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-22-283, 11 juin 1943

l'intégrité du rein chez une femme ayant complètement guéri d'une néphrose lipoïdique aurique.

Au point de vue thérapeutique, des guérisons après érysipèle intercurrent (Schwartzer [1]), après rougeole ou malaria (Ruziczka [2]), et surtout après cure d'Epstein, sont apportées (Brahic [3], Becher [4]), et cette guérison peut survenir après des années (Litzner [5]). Dérot (6) insiste sur l'intérêt d'étudier qualitativement la composition de la ration protidique et sur la nécessité de prolonger très longtemps le traitement dans certains cas, alors que d'autres cas guérissent en quelques semaines. Geldrich (7) préconise la vitamine B.

Au point de vue physio-pathologique, Frey (8) conclut de l'épreuve à l'insuline à l'existence d'une résorption tubulaire excessive et pense à l'existence d'un trouble humoral frappant les liaisons lipido-protidiques. Nonnenbruch (9) pense que le signe néphrotique est essentiellement un trouble métabolique auquel participe le rein quand il ne lui est pas subordonné.

7. Amylose rénale.

Au point de vue étiologique, Reimann (10) distingue dans la maladie amyloïde quatre catégories : les amyloses primitives, les amyloses secondaires, les tumeurs génératrices d'amylose, les amyloïdoses associées à des myélomes multiples. De la première catégorie, qui est rare (Strauss [11] en comptait 35 cas), Pasteur Vallery-Radot (12), Fiessinger (13) apportent chacun une observation. Cette dernière était très curieuse en raison de son association à une acroparesthésie avec érythromélalgie. Aux étiologies classiques de la deuxième catégorie, Imrie (14) ajoute une cause rare : la maladie de Still. Une observation du même ordre aurait toutefois déjà été rapportée par Perea (15).

Au point de vue clinique, Lipstein (16), après avoir étudié 125 tuberculeux atteints ou non d'amylose, pense que le rouge congo n'a de valeur qu'au delà de 90 p. 100 de rétention. Au point de vue évolutif, Mark (17) déduit de l'étude de 93 cas d'amylose rénale que l'insuffisance rénale avec anémie est fréquente après trois années, que l'hypertension est rare, ce que confirme Willer (18). Pour Mark, l'urémie peut apparaître malgré la persistance d'un gros rein mou, peut-être à la suite de gêne de la circulation glomérulaire et d'obstruction tubulaire par les cylindres, tandis que l'hypertension est liée à une évolution scléreuse qui est exceptionnelle. Willer tire, d'autre part, du contraste entre l'importance des lésions vasculo-rénales et l'absence d'hypertension, un argument contre la théorie rénale de celle-ci.

IV. — REINS ET ENDOCRINES

Hypophyse. — Kourilsky (19) a, au cours d'une étude consacrée à l'obésité féminine d'origine hypothalamo-hypophysaire, constaté l'existence d'un important trouble du métabolisme hydrochloruré caractérisé par une élimination très réduite de l'eau au cours de la diurèse provoquée, par une forte rétention de NaCl au cours de l'épreuve de Pasteur Vallery-Radot, par l'influence heureuse sur la diurèse du régime sans sel et des diurétiques mercuriels. L'ingestion de NaCl excite la soif, freine la diurèse et l'élimination chlorée. La rétropituirine, la folliculine aggravent le syndrome, que le testostérone atténue. Cette rétention d'eau a pour conséquence un gonflement tissulaire sans œdème décelable et une hypertension qui cède quand la diurèse s'accroît. Decourt (20), dans la maladie de Cushing, observe une inversion du rapport nycthéméral de l'eau et du NaCl, qui semble indépendant de tout trouble fonctionnel rénal.

Dans le diabète insipide, J. Marie (21) insiste sur l'existence d'une polyurie de base indépendante du régime déchloruré et constate qu'en régime déchloruré les diurétiques mercuriels provoquent une chasse de NaCl sans réduction de diurèse. Kourislky (22) réaffirme le rôle prédominant de la polydipsie dans cette maladie et soutient que la restriction des boissons ne provoque chez ces malades aucun incident organique « capable de mettre en danger la vie », ce qui ne veut pas dire qu'elle soit bien tolérée, comme on le constate en lisant les observations de l'auteur. Riser (23) apporte un nouveau cas de précession chronologique de la soif dans un D. I. apparu au cours d'une intervention. L'action physiologique de l'extrait posthypophysaire est étudiée par Kourilsky (24), qui observe une rétention d'eau strictement limitée à un plafond donné et un ralentissement central de l'élimination chlorurée vite suivi d'une égalisation. Decourt (25) confirme ces faits en constatant que cette hormone ne favorise pas l'élimination chlorurée et exagère même la rétention physiologique. Kabelitz (26) note que le même extrait accroît l'élimination des pigments urinaires.

Hormones sexuelles. — Pour Ratschown, (27) le testostérone provoque un accroissement de la diurèse aqueuse chez l'homme et la femme ; la folliculine est sans action, et le dioxystilbène accroît notablement la diurèse aqueuse de la femme et faiblement celle de l'homme.

Hœser (28) provoque, chez le rat, des lésions rénales expérimentales à l'aide de dioxystilbène, et Huff (29) retrouve ces lésions après injection de folliculine.

Parathyroïdes. — Elsom (30) rapporte un cas et Oliver (31) deux cas d'insuffisance rénale par hyperparathyroïdisme. Ce dernier insiste, au point de vue anatomique, sur la présence de nécrose rénale avec calcifications. Chown (32) note également des calcifications avec atrophie tubulaire et glomérulaire, et réussit la reproduction expérimentale chez le rat.

(1) Schwartzer et Kreyher, *Med. Klinik*, 1941, t. I, p. 347.
(2) Ruziczka, *Münch. Mediz.Wchsch.*, 89-47-996, 20 novembre 1942.
(3) Brahic et Mazel, Comité méd. Bouches-du-Rhône, 2 avril 1943.
(4) Becher, *Fortsch. Ther.*, 17-141-1941.
(5) Litzner, *Dtsch. Med. Wchsch.*, 67-16-440, 18 avril 1941.
(6) Dérot et Bourdy, *Loc. cit.*
(7) Geldrich, *Dtsch. Mediz. Wchsch.*, 66-47-1303, 22 novembre 1940.
(8) Frey, *Mediz. Gesellschaft Kiel*, 4 décembre 1942.
(9) Nonnenbruch, *Klin. Wchsch.*, 21-37-805, 12 septembre 1942.
(10) Reimann, *Am. J. of Pathol.*, 1935, n° 6, p. 977.
(11) Strauss, cité par Imrie, *Loc. cit.*
(12) Pasteur Vallery-Radot, Mauric, Domart et Gougerot (L.), *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 2 juillet 1943, 59-25-345.
(13) Fiessinger (N.), Leroux, Lajouanine et Grislain, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 2 juillet 1943, 59-23-337.
(14) Imrie et Aitkenhaed, *The Lancet*, 237-6051-421, 19 août 1939.
(15) Perea et Gross, *Am. J. of Pathol.*, 1935, n° 1, p. 127.
(16) Lipstein, *Am. J. of Med. Sc.*, t. CVC, p. 205, 1938.
(17) Mark et Mosenthal, *Am. J. of Med. Sc.*, t. CXCVI, p. 529, octobre 1938.
(18) Willer, *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXXXVII, p. 539, 1941.
(19) Kourilsky et Hinglais, *Presse médicale*, 18 septembre 1943, n° 35, p. 510, et *Bulletin et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-10-133, 26 mars 1943 ; 59-13-157, 2 avril 1943 ; 59-15-169, 9 avril 1943 ; 59-17-222 21 mai 1943.
(20) Decourt, Brault et Bastin, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-15-192, 7 mai 1943.
(21) Julien Marie, Seringe et Bricaire, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-22-279, 11 juin 1943.
(22) Kourilsky, Corre (Lucienne) et Mignot, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-23-334, 25 juin 1943.
(23) Riser, Lazorthe et Giraud, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-1-48, 29 janvier 1943.
(24) Kourilsky, Kourilsky (Mme), Rémond (S.) et Morat (S.), *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-17-215, 21 mai 1943.
(25) Decourt, Brault et Bastin, *Soc. endocrin.*, 26 novembre 1942.
(26) Kabelitz et Zurhorst-Meyer, *Klinische Wchsch.*, 19-41-1063, 12 octobre 1940.
(27) Ratschown, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, t. CLXXXIX, p. 104, 1942.
(28) Hoeser, cité par Huf, *Loc. cit.*
(29) Huff, *Klin. Wchsch.*, 19-36-915, 7 septembre 1940.
(30) Elsom, Wood et Ravdin, *Am. J. of Med. Sc.*, 191-1-49, 1er janvier 1936.
(31) Oliver, *The Lancet*, t. CCXXXVII, p. 240, 29 juillet 1939.
(32) Chown, Lee, Teal et Currie, *J. Path. Bact.*, septembre 1939. p. 273, analysé in *The Lancet*, 1939, p. 842.

V. — TRAITEMENT

Illingworth (1) critique sévèrement la tonsillectomie dans les néphrites. Se basant sur une statistique impressionnante de 301 cas, il estime que la tonsillectomie n'évite pas la néphrite, mais y prédispose ; qu'elle ne guérit pas les néphrites et n'empêche pas le passage à la chronicité, et qu'elle peut créer des néphrites. Ce dernier fait est confirmé par Tillich (2).

Au point de vue diététique, signalons une bonne revue de Becher (3). Au point de vue médicamenteux, Dautrebande (4) fait une étude très détaillée des analeptiques cardio-vasculaires, dont les meilleurs seraient l'éphédrine, l'éphétonine, les bases xanthiques et un certain nombre de dérivés synthétiques. Loeper (5) préconise le soufre dans certaines néphrites hypertensives où intervient la tyramine. Gaye (6) préconise dans les néphrites infectieuses le traitement sulfamidé en dehors des cas d'anurie ou d'oligurie marquée. Peut-être quelques dérivés, tels que l'acétylsulfamide, étudiée par Loeper (7), auront-ils, en pareil cas, un certain intérêt.

Ruziczka (8) a guéri une néphrite par une maladie sérique provoquée.

Dans l'ordre des opérations sympathiques, signalons le travail de May (9) sur l'heureux effet des injections intraveineuses de novocaïne dans certaines néphropathies aiguës et de Truc (10) sur l'anesthésie du pédicule rénal dans les anuries. Quant à la décapsulation, dont Mouriquand (11), Thomasset (12), Ginesty (13), Desbordes (14) apportent des cas heureux, elle n'aurait pour Vœgt (15) aucune action spécifique, puisque cet auteur, chez un même malade, a obtenu à un an de distance le même heureux effet d'abord avec la décapsulation, ensuite avec la tonsillectomie.

SUR UN CAS D'ANURIE TRAUMATIQUE

ESSAI DE PATHOGÉNIE

PAR

P. HARVIER, M. LAMOTTE et G. ROUAULT

Il est bien établi qu'il existe des anuries secondaires à des lésions rénales traumatiques importantes. Le cas que nous rapportons ici se singularise à la fois par le caractère résolutif de la perturbation sécrétoire du rein et par l'absence de tout signe de contusion rénale.

Stev... Eugène, âgé de trente-trois ans, se trouvait à son domicile le 31 décembre 1943, lorsqu'un bombardement aérien entraîna l'écroulement de sa maison vers 11 h. 45. Il fut projeté par l'éboulement et se trouva comprimé entre un fourneau de cuisine et une porte qui maintenait des débris de l'immeuble au-dessus de sa tête. La moitié inférieure du corps, particulièrement la base de l'hémithorax et le flanc droit, le bassin et le membre inférieur droit, sur toute sa longueur, étaient comprimés et immobilisés. Le blessé eut l'impression que les parties serrées augmentaient presque immédiatement de volume. Il dut garder cette position pendant cinq heures environ avant d'être dégagé, puis fut transporté à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Quénu. La dernière miction remontait à 10 heures du matin, et le blessé n'éprouva plus aucun besoin d'uriner. Devant l'impotence douloureuse et la tuméfaction très importante de la cuisse droite, une radiographie fut aussitôt pratiquée, qui montra l'intégrité du squelette.

Le 2 janvier, l'anurie persistant depuis quarante-huit heures, un sondage vésical ramène 375 centimètres cubes d'urine, contenant 0gr,50 d'albumine au tube d'Esbach. Le lendemain, 3 janvier, un nouveau sondage permet de retirer 400 centimètres cubes contenant 2 grammes d'albumine. A ce moment, le taux d'urée sanguine est à 2gr,20, la tension artérielle à 15-9, la température autour de 38. Le 4 janvier, une miction spontanée survient, mais les urines n'ont pas été recueillies.

Devant ce syndrome rénal et l'absence de lésions osseuses, le malade est dirigé sur la Clinique médicale.

Le 5 janvier, l'examen montre un sujet robuste, à musculature développée, fatigué certes, mais lucide et ne présentant aucun signe clinique de rétention uréique. On note un très léger subictère des conjonctives.

Le malade se plaint de vives douleurs continues dans la cuisse droite, irradiant dans tout le membre, entraînant une insomnie complète. Il n'existe pas de douleurs lombaires, mais un simple endolorissement de la base de l'hémithorax droit, au niveau des dernières côtes. On est frappé par une tuméfaction considérable du membre inférieur droit : la cuisse est énorme, cylindrique ; la peau y est chaude, tendue, douloureuse, présentant, par places, une teinte légèrement verdâtre, extériorisant un hématome profond en voie de résorption. Il existe un œdème dépressible de la région lombaire droite, dépassant largement la ligne médiane. Quelques ecchymoses sont relevées au niveau de la crête iliaque gauche, des dernières côtes droites sur la ligne axillaire et sur toute la hauteur du flanc droit.

La mobilisation active, quoique limitée par la douleur, est possible ; le malade peut fléchir la jambe sur la cuisse, la cuisse sur le bassin et détacher le talon du plan du lit, mais le pied est tombant en équinisme et ne peut être fléchi. Le réflexe achilléen droit est aboli. Il existe indiscutablement une paralysie du sciatique poplité externe, sans troubles de la sensibilité objective.

L'examen complet montre, d'autre part, un souffle d'insuffisance mitrale, connu du malade, survenu au décours d'une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de treize ans. La tension est de 16-8. L'abdomen est parfaitement souple et dépressible. On ne réveille aucune douleur viscérale profonde ; foie et rate apparaissent normaux. Il n'existe pas, au palper des régions lombaires, de points douloureux précis. La température est redescendue aux environs de 37. La diurèse, ce jour, est de 1 litre. Le culot urinaire, assez abondant, contient de très nombreuses cellules épithéliales, de nombreux leucocytes, d'assez nombreuses hématies, mais pas de cylindres. L'albuminurie a disparu. L'urée sanguine est à 2gr,74. Un examen de fond d'œil ne montre aucune anomalie, et la réaction de Wassermann est négative dans le sang.

Les jours suivants, nous assistons à la rétrocession remarquable des signes cliniques et des troubles humoraux.

La douleur diminue progressivement, ainsi que la tuméfaction. L'œdème diffuse vers la jambe, jusque-là respectée,

(1) ILLINGWORTH, *The Lancet*, t. LLXXXVII, p. 1011, 11 novembre 1939.
(2) TILLICH, *Dtsch. Med. Wchsch.*, 66, 1940, t. II, p. 1095.
(3) BECHER, *Fschr. Ther.*, 1941, n° 5, p. 241.
(4) DAUTREBANDE et CHARLIER, *La Presse médicale* 23 janvier 1943, n° 3, p. 18.
(5) LOEPER, LEMAIRE, COTTET et VIGNALOU, *Le Progrès médical*, 67-25-897, 24 juin 1939.
(6) GAYE et DEMOLE, *Soc. méd. de Genève*, 18 juin 1942, in *Rev. méd. Suisse romande*, 1942, p. 975.
(7) LOEPER, COTTET et VARAY, *Soc. biol.*, 26 juin 1943.
(8) RUZICZKA, *Münch. Mediz. Wchsch.*, 90-36-530, 10 septembre 1943.
(9) MAY, NETTER et GERBAUX, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 59-5-51, 5 février 1941.
(10) TRUC, BOISBEUNET et NÈGRE, *Soc. fr. urolog.*, 16 novembre 1942.
(11) MOURIQUAND, CIBERT, DAUVERGNE et GRENOT, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 9 février 1943.
(12) THOMASSET et CAVAILHER, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 9 février 1943.
(13) GINESTY et CHABANIER, *Soc. méd. chir. et pharm. de Toulouse*, mars 1943.
(14) DESBORDES et DURGEAT, *Soc. fr. biol. clinique*, 28 octobre 1943.
(15) VOEGT, *Mitt. Grenzeb. Med. u. Chir.*, t. XLV, p. 208, 1942.

puis se résorbe. La tension artérielle, qui atteint 17-9 le 6 janvier, s'abaisse quatre jours plus tard à 15-8, pour se maintenir, à partir du 17 janvier, à 12 1/2-7 1/2.

Les examens humoraux, faits quotidiennement, donnent les résultats consignés sur le graphique ci-contre.

La diurèse s'élève de façon très rapide, atteignant en cinq jours le taux de 4 litres et oscillant ensuite autour de ce chiffre pendant sept jours, avant de retomber progressivement à des valeurs plus basses.

La concentration uréique urinaire a une évolution parallèle, partant de 8gr,84 p. 1 000 le 6 janvier, pour atteindre 36gr,72 le 17.

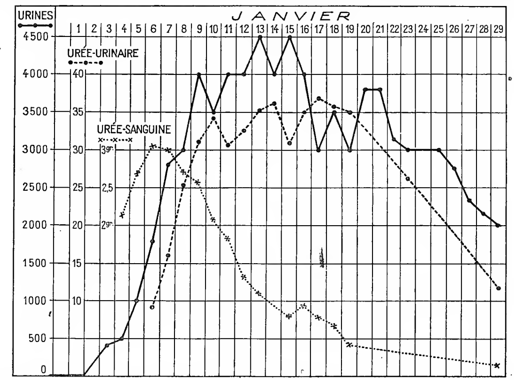
L'urée sanguine s'élève jusqu'à 3 grammes les 7 et 8 janvier. A partir de cette date, elle descend d'abord rapidement, puis progressivement, pour atteindre 0,48 le 23 janvier. Il n'y a plus d'albumine dans les urines.

Des examens successifs du culot urinaire confirment

Il s'agit donc d'un cas de traumatisme thoraco-abdominal avec hématome, suivi d'anurie transitoire et d'un syndrome urinaire, constitué par la présence conjointe d'albumine et d'hématies, et par l'absence de cylindres. L'azotémie s'est élevée rapidement à 3 grammes, pour redescendre ensuite rapidement, tandis que la concentration uréique urinaire montait de jour en jour pour atteindre des chiffres élevés, hors de proportion avec l'apport azoté alimentaire. Une dénivellation tensionnelle de faible amplitude, mais indiscutable, a accompagné cette évolution. Le dernier point, le plus important, reste le retour à une fonction rénale normale, ce dont on peut déduire l'intégrité antérieure du parenchyme.

Il reste à envisager le mécanisme par lequel le traumatisme a engendré ce syndrome.

Certes, il existe dans la littérature un certain nombre de cas d'anuries traumatiques. Depuis la thèse de A. Bloch,



l'absence de cylindres, mais notent la présence de très rares hématies qui, finalement, disparaîtront.

Le 20 janvier, on pratique une urographie par voie veineuse, dont l'image se montre normale, permettant d'exclure une contusion rénale importante, d'après l'avis qu'a bien voulu nous donner le professeur agrégé Couvelaire.

Le 1er février, les résultats suivants sont relevés :

Diurèse	3 litres.
Urée sanguine	0,19
Constante d'Ambard	0,059
Élimination de la phénol-sulfone-phtaléine	62 p. 100

Absence d'hématies dans le culot.

Le fonctionnement rénal est donc revenu absolument normal.

Le 7 février, le malade quitte le service, ne présentant plus qu'une discrète douleur au niveau des dernières côtes et une parésie du sciatique poplité externe droit. Un examen électrique a montré une légère hypo-excitabilité, sans réaction de dégénérescence.

en 1873, l'article de Nepveu, les thèses de Cerou, Merklen, Lardennois, on réserve, dans l'étude des anuries, une place légitime à l'étiologie traumatique. Mais, si l'on parcourt ces observations, on s'aperçoit qu'elles envisagent des contusions rénales, le plus souvent graves : signes d'hémorragie interne, hématurie chez l'un, déchirure de la face antérieure du rein chez l'autre, lésions diffuses même, intestinale et splénique, chez un troisième. Toutes ces conditions rendent compte de l'évolution habituellement mortelle. Le seul point litigieux que soulève ce groupe de cas assez univoques est l'explication de l'anurie après une contusion unilatérale. Guyon a défendu, le premier, l'existence du réflexe réno-rénal. La reproduction expérimentale de ce mécanisme a été fournie par Spalitta, Gotzl et Allegia, chez le chien, par Donnadieu, chez le lapin, et l'anurie réflexe de la lithiase rénale est communément acceptée. Pourtant il est rare que les auteurs puissent fournir la preuve anatomique de l'intégrité complète de l'autre rein chez un anurique. Le fait, rapporté par Eliot, d'anurie durant dix-huit heures, au cours

d'un sarcome du rein gauche à la suite d'une hématurie gauche, reste isolé.

Chez notre malade, le débat présente une envergure plus large. S'il est apparu une contusion rénale à la suite du traumatisme, elle a été bien minime, et l'urographie par voie intraveineuse permet d'éliminer une atteinte rénale importante. Insistons aussi, à cet égard, sur l'absence d'hématurie. Les hématies retrouvées dans le culot extériorisent, à notre avis, un autre processus.

En dehors du syndrome urinaire, le fait clinique le plus frappant est l'importance de l'hématome qui déformait la morphologie de la cuisse et du flanc droit. Or on sait que la résorption de sang peut être cause d'azotémie extra-rénale, mais le rôle dominant de ce facteur doit être exclu ici en raison de l'anurie qui a suivi immédiatement le traumatisme, et surtout de la baisse de la concentration uréique urinaire.

Mais si, pour caractériser le début brutal, l'allure fugace et entièrement rétrocessive enregistrée dans notre cas, on conserve la dénomination d'anurie réflexe, il importe de préciser le point de départ et, si possible, le cheminement du réflexe, d'en envisager le mode d'action sur la vaso-motricité rénale, et enfin de supputer le mécanisme de la rétention hydrique et azotée.

A défaut d'une atteinte directe du parenchyme rénal, il apparaît, en première analyse, plausible de situer l'excitation initiale au niveau du pédicule. On sait, depuis Claude Bernard et surtout Vulpian, que l'excitation des trousseaux nerveux qui longent l'artère rénale entraîne une vaso-constriction avec chute de la diurèse s'opposant à la dilatation artérielle secondaire à la section des nerfs. Au niveau du splanchnique, les mêmes effets sont relevés. C'est à propos de ce dernier nerf que s'est discuté l'effet uni- ou bilatéral d'une excitation, et Tournade et Hermann admettent l'intermédiaire humoral adrénalinique pour expliquer la diffusion au côté opposé d'une vaso-constriction.

Les travaux de Reilly et de ses collaborateurs ont précisé le syndrome urinaire qu'entraînent chez l'animal de telles excitations. On y retrouve : réduction de la diurèse, albuminurie, présence d'hématies et absence de cylindres. L'azotémie s'élève, mais le pouvoir de concentration des reins vis-à-vis de l'urée ne paraît pas (les données à cet égard sont d'ailleurs assez pauvres) subir de diminution notable ; ce fait s'oppose à ce que nous avons observé chez notre malade. Il faut souligner d'ailleurs, pour obtenir cette anurie expérimentale, la nécessité d'exciter les deux pédicules rénaux, les deux ganglions cortico-rénaux, et même de s'adresser à des animaux déjà atteints d'un certain degré de sclérose glomérulaire. Déjà donc, sur le terrain expérimental, comme le souligne Reilly, les anuries réflexes apparaissent d'obtention très difficile.

Peut-on envisager qu'un hémopéritoine ait provoqué l'excitation locale des splanchniques ? L'observation d'Hamblen et Hamblin concernant une anurie liée à une hémorragie intrapéritonéale après accouchement montre qu'un tel intermédiaire est possible, mais aucun élément ne nous permet ici de l'avancer.

Il est d'ailleurs possible de localiser le point de départ du réflexe ailleurs que dans la région rénale. La compression a intéressé, chez notre malade, tout le membre inférieur droit, et la paralysie du sciatique qu'il présente objective l'importance de ce traumatisme. Or l'excitation centripète des nerfs sensibles, comme l'ont montré les recherches de Ray et Cohnheim, de Bradford, détermine un réflexe vaso-constricteur rénal. L'excitation faradique du bout central du sciatique sectionné entraîne une diminution du volume rénal et une montée tensionnelle. Il serait donc légitime, dans notre observation, de faire jouer un rôle au traumatisme du sciatique.

Quant aux voies de ce réflexe, il s'agit là d'un problème encore bien obscur. En effet, le trajet des fibres vaso-motrices rénales reste incertain. Des centres bulbaires, des filets cheminant dans la partie toute profonde du cordon latéral direct ou croisé, des rameaux émergeant de la moelle surtout par les dixième, onzième et douzième racines thoraciques antérieures sont autant de chaînons supposés dans cet essai de délimitation ; mais, comme y insiste Hamburger dans sa thèse, il existe à cet égard de nombreuses inconnues. L'intrication neuro-humorale, surrénale et même hypophysaire vient encore compliquer ces tentatives.

Il reste à envisager le mécanisme de ce réflexe. On a vu l'analogie entre le syndrome clinique que nous avons observé et celui qu'entraîne l'excitation du splanchnique, où la constriction artérielle et artériolaire est indiscutable; mais, en ce qui concerne le comportement des veines et des capillaires, moins aisément accessibles, les documents sont beaucoup moins précis.

Le passage d'hématies dans les urines que retrouve le physiologiste et que nous avons observé dans notre cas pourrait s'expliquer, si l'on élimine l'atteinte rénale directe, par une dilatation capillaire. La juxtaposition d'effets vaso-moteurs contraires sur des territoires juxtaposés ne va pas à l'encontre des faits connus actuellement concernant la vaso-motricité.

Ces données montrent qu'on ne peut opposer notre observation et celle rapportée par Ét. May et Mozziconacci d'azotémie brutale et transitoire avec oligurie survenue au cours d'un état grippal, pour laquelle les auteurs envisagent une véritable vasculoplégie superposant leur cas aux données expérimentales de Reilly, à la congestion hémorragique intense et diffuse relevée par Marquézy et Mlle Ladet dans les syndromes malins infectieux.

Si l'on voulait maintenant préciser sur quel élément anatomique du rein a porté l'atteinte fonctionnelle, on serait tout naturellement conduit à accorder à l'appareil glomérulaire la place essentielle. Les signes biologiques extériorisent l'atteinte de la filtration glomérulaire telle qu'elle ressort de la conception de la filtration-réabsorption de Cushny-Richards. Une correspondance histologique est encore donnée par l'expérimentation. Gastinel, Reilly, Conte ont montré qu'après excitation des voies sympathiques rénales par les agents toxiques, physiques, électriques les plus divers on ne pouvait pratiquement relever d'atteinte tubulaire. Les modifications vaso-motrices des vaisseaux glomérulaires suffiraient donc à expliquer les signes urinaires observés dans notre cas. Les modifications de la porosité des endothélia capillaires rendraient compte du passage des molécules d'albumine et, à un degré de plus, des hématies. L'absence de cylindres, qui témoigne d'une desquamation des cellules sécrétrices, serait ainsi aisément expliquée.

On peut, jusqu'à un certain point, opposer cette anurie à celle qu'entraîne, par exemple, le mercure, avec sa desquamation épithéliale massive et sa reprise asynchrone des éliminations hydrique, uréique et chlorurée.

En contraste, on saisit sur le graphique, chez notre malade, la simultanéité et le parallélisme étroit, après l'orage vaso-moteur, de la reprise de la diurèse et du pouvoir de concentration du rein vis-à-vis de l'urée. Il serait donc tentant, à l'aide des faits expérimentaux et d'un docu-

ment clinique comme le nôtre, de dépasser la distinction classique entre anuries excrétoire et sécrétoire, et d'envisager, au niveau du rein, la part que joue dans chaque cas le glomérule et le tubule.

Mais la séparation entre le fonctionnement de ces deux éléments anatomiques ne peut être tranchée.

Ainsi, dans notre cas, si l'on admet l'exclusivité de l'atteinte glomérulaire, l'azotémie ne peut être expliquée que par l'oligurie. Or la chute de la concentration uréique urinaire montre qu'il n'en est rien. Il n'est plus alors que deux positions. L'une fait jouer au glomérule un rôle sécréteur, contrairement à la théorie de filtration-réabsorption. L'autre accepte la participation des tubules, en admettant que la perturbation vaso-motrice des capillaires retentit sur la sécrétion cellulaire, puisque l'existence de nerfs sécréteurs propres des reins reste hypothétique. Dans ce dernier cas, il faut conclure, avec Rathery, à l'interdépendance des différents éléments du rein dans ce phénomène complexe qu'est la sécrétion urinaire.

Il resterait à envisager la signification de la montée tensionnelle relevée chez notre malade. On peut la considérer comme la traduction d'un réflexe vaso-constricteur, réponse assez banale à l'excitation d'un nerf sensible. Pourtant, dans cette hypothèse, la montée tensionnelle devrait être brusque et immédiate, ce qui n'est pas le cas. Il faut alors le rattacher au rentissement cardio-vasculaire qu'entraîne l'atteinte fonctionnelle du rein, problème trop vaste et complexe pour que notre observation puisse apporter un argument de valeur dans le débat, toujours ouvert, concernant l'interdépendance de deux ordres de troubles.

Notre cas reste cependant, à notre sens, d'un puissant intérêt en raison, d'une part, de la rareté clinique extrême de ces anuries traumatiques transitoires chez des sujets à reins antérieurement sains et, d'autre part, des aperçus qu'il donne sur la plupart des problèmes si actuels concernant la vaso-motricité rénale et son retentissement sur les différentes fonctions du parenchyme.

Bibliographie.

BERNARD (CL.), *Leçons sur les propriétés physiologiques des liquides de l'organisme*, 2 volumes, Paris, 1869.

BLOCH (A.), De la contusion du rein d'après l'examen comparé de quarante observations (*Thèse Paris*, 1873).

BRADFORD (J.-ROSE), The numeration of the renal vessels (*The Journ. of Physiol.*, 1889, t. X, p. 358).

CEROU, Contribution à l'étude de l'oligurie et de l'anurie traumatique (*Thèse Paris*, 1877).

CONTE (M.), Les affinités de la toxine streptococcique pour le système neuro-végétatif (*Thèse Paris*, 1937).

HAMBLEN et HAMBLIN, Anurie partielle avec urémie. Hémorragie intrapéritonéale mortelle après accouchement (*Amer. Journ. Obst. and Gyn.*, 1932, p. 79).

HAMBURGER (J.), Physiologie de l'innervation rénale (*Thèse Paris*, 1936).

LARDENNOIS (G.), Contusions, déchirures et ruptures du rein (*Thèse Paris*, 1908).

MARQUÉZY (R.) et Mlle LADET, Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Le rôle du système neuro-végétatif (*Rapport au Congrès des pédiatres de langue française*, Paris, 1938).

MAY (ÉT.), MOZZICONNACCI (P.) et Mlle VETZLAR, Grippe à forme vasculoplégique pulmonaire et rénale avec azotémie aiguë (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 16 août 1940).

MERKLEN (P.), Études sur l'anurie (*Thèse Paris*, 1881).

NEPVEU, Oligurie et anurie traumatiques (*Gaz. hebd.*, 1877, nº 7, p. 100).

REILLY (J.), COMPAGNON (A.), LAPORTE (A.), *Le rôle du système nerveux en pathogénie rénale*, Paris, 1936, Masson.

VULPIAN, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur* (Paris, 1875, t. I, p. 523).

LA PLACE DE LA NÉPHRECTOMIE DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE RÉNALE

PAR

B. FEY, A. GERMAIN et R. KUSS

La néphrectomie constitue la seule modalité du traitement chirurgical de la tuberculose rénale. Il faut néanmoins se rendre compte qu'elle constitue un *traitement radical*, avec les avantages mais aussi les inconvénients qui lui sont inhérents. Il est vrai, *dans l'ensemble*, qu'elle est indispensable pour obtenir la guérison du rein après un certain stade, nécessaire souvent pour améliorer l'évolution des foyers secondaires, et utile pour supprimer un foyer majeur de tuberculose d'où partiront des poussées ultérieures. Mais elle supprime en même temps l'organe malade et coupe les ponts derrière elle. Que l'autre rein soit également atteint, ou qu'il se prenne à son tour, et l'on est totalement désarmé.

Cette anxiété serait grandement diminuée si l'on devait admettre comme un dogme la nécessité de la néphrectomie immédiate dans la tuberculose rénale. C'est là une formule simple et commode qui trouverait, avec nos moyens d'investigation sans cesse perfectionnés, une application de plus en plus heureuse. Elle a donné du reste, et donne encore dans de nombreux cas, de bons résultats. Mais il n'est pas interdit de se demander si ses succès ne sont pas dus au fait que l'on s'adresse le plus souvent à des lésions déjà évoluées, sur un organe manifestement perdu fonctionnellement, sans espoir de guérison.

La conduite *tuberculose rénale = néphrectomie immédiate* doit-elle s'appliquer également aux formes légères et aux formes latentes dont on a appris à connaître la fréquence ? Dans quelle mesure, au contraire, faut-il la modifier ? Et quelles devraient être alors les indications précises de la néphrectomie dans la tuberculose rénale ? Tels sont les problèmes que nous nous proposons d'aborder.

Il convient d'envisager en premier lieu l'étude critique des arguments sur lesquels est fondée la formule : tuberculose rénale = néphrectomie immédiate.

Ces arguments peuvent être énoncés de la façon suivante :

1º La néphrectomie est *logique* parce que la tuberculose rénale est primitive et unilatérale ;

2º Elle est *nécessaire* parce que la tuberculose rénale ne peut guérir autrement que par la mort du rein.

3º Elle doit être *précoce* pour enrayer l'évolution de la maladie et son extension à l'arbre uro-génital.

I. — C'est Albarran qui, à une époque où la chirurgie ne s'était attaquée encore à aucune lésion tuberculeuse, a défendu la logique de son principe, en affirmant l'atteinte primitive et unilatérale du rein.

A. La tuberculose rénale est-elle primitive ? — Dans son sens absolu, ce terme est indéfendable, car trois voies seulement d'inoculation peuvent être envisagées, d'importance tout à fait inégale d'ailleurs : la voie respiratoire, la voie digestive et la voie cutanée. On ne conçoit pas que le rein puisse être le siège du chancre d'inoculation de la tuberculose sur un organisme jusque-là indemne.

Tout le problème revient donc à considérer la tubercu-

lose rénale dans ses rapports avec la localisation pulmonaire initiale. Il est exact que, dans l'ensemble, la tuberculose rénale possède une nette individualité, et que les sujets qui en sont atteints n'ont pas de lésions pulmonaires en évolution.

N'est-il pas frappant de remarquer que la tuberculose rénale est pratiquement inconnue dans les sanatoria, et que les néphrectomies pour tuberculose ne se recrutent pas dans les services de phtisiologie ? La loi de Marfan exprime la même idée lorsqu'elle oppose la tuberculose pulmonaire aux tuberculoses chirurgicales, dont la tuberculose rénale est le prototype. Pour Marfan, la localisation chirurgicale, première en date, vaccinerait l'organisme et empêcherait la localisation pulmonaire.

Mais l'opposition n'est pas toujours aussi nette, et son interprétation n'est pas indiscutable.

De façon presque constante, les radiographies pulmonaires pratiquées chez des malades atteints de tuberculose rénale montrent des calcifications, des cicatrices anciennes, qui témoignent d'une affection pulmonaire éteinte.

Se basant sur des faits expérimentaux solides, Coulaud affirme que la tuberculose rénale est toujours secondaire à la tuberculose pulmonaire. Lorsqu'elle est isolée, c'est que le poumon est, du fait d'atteintes antérieures, pourvu d'une immunité élective. La localisation rénale prédomine alors au point de rendre possible et même légitime la néphrectomie, sans provoquer de poussée évolutive du côté du poumon. Mais cette éventualité, pour fréquente et classique qu'elle soit, n'est pas la seule, et la localisation rénale ne saurait, dans tous les cas, constituer une « assurance » contre la localisation pulmonaire.

En somme, il ne faudrait pas dire que la néphrectomie est logique parce que la tuberculose rénale est primitive, mais bien qu'*elle est logique quand la localisation rénale de la tuberculose prédomine au point de paraître primitive.*

B. La tuberculose rénale est-elle unilatérale? — 1° *Dans un grand nombre de cas, elle ne se manifeste que dans un seul rein,* d'un bout à l'autre de son évolution, et la néphrectomie apparaît, de ce fait, entièrement justifiée.

Mais, même dans ces cas considérés, *a priori,* comme nettement unilatéraux, un certain nombre d'arguments doivent faire émettre quelques doutes.

Tout d'abord, l'apparente intégrité *actuelle* d'un rein ne suffit pas à garantir, *ipso facto,* son intégrité *dans le passé.*

D'autre part, pour juger de l'unilatéralité de la tuberculose rénale, on ne dispose que de méthodes comparatives, qu'elles soient d'ordre chimique, bactériologique ou radiologique.

C'est pourquoi il est facile de dire qu'un rein est nettement meilleur que l'autre, mais infiniment plus délicat d'affirmer son intégrité. De fait, il est très fréquent de trouver à des examens répétés et minutieux de petites imperfections au niveau d'un rein supposé sain : polynucléaires ou microbes dans les urines, contour un peu flou d'une papille. Et, si la néphrectomie, effectuée sans tenir compte de ces nuances un peu subtiles, comporte, en général, des suites favorables qui la justifient pleinement, on doit connaître, cependant, la possibilité, dans les mois qui la suivent, d'une localisation tuberculeuse sur le rein restant. La précocité de son atteinte après la néphrectomie laisse supposer qu'il ne s'agit pas d'une nouvelle localisation, mais bien d'une lésion contemporaine de la première qui a échappé aux examens.

2° A côté de ces formes d'apparence unilatérale, il faut faire place aux formes *manifestement bilatérales.* On commet, en général, à leur égard, une double erreur, en les croyant rares et de pronostic rapidement fatal. Leur étude est fort instructive, puisqu'elle nous montre l'évolution spontanée de la tuberculose rénale. C'est ainsi qu'on peut individualiser des cas où les deux lésions, d'emblée équivalentes, évoluent parallèlement. Leur évolution peut en être fort longue, s'échelonner sur des années, et se termine, du reste, rarement par l'insuffisance rénale, mais bien plus souvent à l'occasion d'une généralisation méningée ou granulique.

3° D'autres tuberculoses, d'emblée bilatérales, *s'unilatéralisent* à un moment donné de leur évolution. Le bacille de Koch disparaît d'un côté, les lésions radiologiques restent discrètes ou douteuses, et l'examen fonctionnel, qui avait montré deux reins égaux, témoigne d'une inégalité manifeste, au point que la néphrectomie devient alors légitime et donne, chez ces malades, des résultats aussi satisfaisants que dans les formes unilatérales.

Si donc, aux formes de bilatéralité évidente, on ajoute celles de bilatéralité probable, où le meilleur rein est quelque peu suspect, les formes latentes, méconnues, et celles qui se sont unilatéralisées, on voit la balance pencher vers la bilatéralité, contrairement à l'opinion communément admise.

Il est, du reste, intéressant de rapprocher ces données cliniques des résultats expérimentaux obtenus par Coulaud. Utilisant des doses faibles de bacilles atténués, cet auteur détermine des lésions presque constamment bilatérales, tout en notant « d'importantes différences de gravité d'un rein à l'autre » et « exceptionnellement des localisations unilatérales ». On en arrive ainsi à se demander si la bilatéralité d'origine de la tuberculose rénale n'est pas la règle, les lésions pouvant, dès lors, ou bien guérir toutes les deux, ou bien évoluer plus ou moins parallèlement, ou encore, au contraire, guérir d'un côté et évoluer de l'autre.

Au point de vue pratique, du reste, il importe moins d'établir si la lésion est strictement unilatérale ou bilatérale que de préciser la différence de valeur entre les reins. La néphrectomie est en effet d'autant plus légitime que cette différence est plus grande : l'idéal est d'enlever un rein qui ne vaut plus rien.

En conclusion, au lieu de dire que la néphrectomie est logique parce que la tuberculose rénale est unilatérale, il faut dire que *la tuberculose rénale est souvent bilatérale, mais que la néphrectomie devient logique quand la lésion d'un des reins devient prédominante au point de paraître unilatérale.*

II. — Reste à envisager maintenant *l'évolution anatomique de la tuberculose rénale, sa propagation à l'arbre uro-génital,* pour savoir si la néphrectomie doit s'imposer d'une façon précoce afin d'enrayer l'extension des lésions.

A. Évolution anatomique des lésions dans le rein. — 1° *On admet communément* que les lésions débutent dans le rein à l'angle papillo-caliçaire, qu'il se forme là une ulcération à partir de laquelle des lésions d'infiltration et de ramollissement aboutissent à la formation de cavernes dans la substance médullaire, où l'on assiste à la prise successive des rénicules.

Au point de vue anatomique, chaque lésion élémentaire peut guérir. Le fait est facile à vérifier sur les pièces de néphrectomie, qui montrent, à côté de foyers évolutifs qui ont fait dépister la maladie et commander l'intervention, des foyers guéris soit par transformation fibreuse ou calcaire, soit par exclusion d'une ou plusieurs cavernes, du territoire de tout un calice ou du rein tout

entier. Mais, outre que ces guérisons sont quelquefois aléatoires, et que les lésions peuvent se réveiller, elles correspondent, en fait, à une destruction anatomique du parenchyme correspondant aux territoires atteints. Et surtout l'ensemble du rein, lui, ne peut pas guérir. Il n'existe aucune pièce où des foyers élémentaires multiples soient guéris tous à la fois. A côté d'un ou de plusieurs foyers guéris, on trouve toujours une lésion, peut-être discrète, mais en évolution.

2° Ces conceptions, vraies dans l'ensemble, méritent, cependant, d'être *revisées*. Coulaud, par l'expérimentation, a montré que les lésions rénales évoluaient en deux phases :

Elles touchent d'abord les tubes contournés de la *zone corticale* et présentent une tendance précoce à la sclérose et à la *guérison* ;

Elles atteignent ensuite, par voie endotubulaire, la *zone médullaire*, où leur caractère dominant est leur tendance caséifiante destructrice, *peu régressive*.

Il apparaît donc que la guérison anatomique, si elle est exceptionnelle pour les lésions déjà évoluées de la médullaire, a lieu certainement en ce qui concerne des lésions précoces, mais passées inaperçues, de la corticale.

Du reste, si l'on envisage la *guérison clinique* de la tuberculose rénale, on peut, certes, reconnaître son caractère exceptionnel, puisqu'elle exigerait un arrêt des symptômes et du processus ulcéreux, l'absence de bacilles de Koch dans les urines et une reprise fonctionnelle du rein. Cependant, la guérison clinique existe, sa preuve en a été fournie par les pyélographies systématiques faites par M. le professeur Chevassu chez les tuberculeux génitaux et qui ont montré des lésions anciennes, cicatrisées chez des individus qui ne présentaient plus ou n'avaient jamais présenté le moindre signe de tuberculose rénale. On connaît d'autre part des cas où l'absence de toute poussée évolutive, la reprise d'une vie active et normale pendant de longues années autorisent à parler de guérison.

Cette guérison « clinique », certainement rare dans les formes évoluées, mais probablement fréquente dans les formes discrètes et latentes, doit donc faire rejeter la doctrine de la néphrectomie systématique. Au lieu de dire : la néphrectomie est nécessaire parce que la tuberculose rénale ne guérit pas, il faut dire : *la néphrectomie est justifiée lorsque la tuberculose rénale ne peut plus guérir.* Tout le problème revient, par conséquent, à déterminer quand la guérison devient impossible. Nous l'aborderons plus loin.

B. La néphrectomie doit-elle s'imposer systématiquement pour éviter l'extension à l'autre rein ? — En fait, il semble bien que l'extension proprement dite au rein opposé n'existe pas. Elle ne se fait, en tout cas, certainement pas par propagation lymphatique. Il n'y a jamais de ganglions dans la tuberculose rénale, et on ne connaît pas de voies lymphatiques anastomotiques entre les deux reins. Peut-être pourrait-on incriminer, dans certains cas, un reflux vésico-urétéral. Il est bien plus vraisemblable, en réalité, qu'il existe une bilatéralité d'origine, et que les cas fréquents d'unilatéralisation se font par cicatrisation des lésions corticales d'un côté.

C. — Envisageons maintenant **la propagation de la tuberculose rénale à l'ensemble de l'arbre uro-génital,** en particulier à la vessie et aux organes génitaux.

On sait à quel point les phénomènes de *cystite* sont fréquents et prépondérants dans la tuberculose rénale. « La maladie est aux reins, les signes sont à la vessie », et le malade demande essentiellement au traitement de le guérir de ses troubles vésicaux. Un gros argument en faveur de la néphrectomie précoce serait donc qu'elle est capable d'empêcher l'apparition de la cystite, ou plutôt de l'améliorer et de la faire disparaître. Théoriquement, la vessie infectée par le rein ne peut pas guérir tant que la lésion rénale sus-jacente l'ensemence de bacilles de Koch. Mais la vessie est déjà infectée quand on opère, puisque dans la grande majorité des cas, la tuberculose rénale a été découverte à l'occasion de signes de cystite. La question n'est pas d'empêcher la vessie de se prendre, mais de savoir *ce que devient la cystite après néphrectomie* ; elle est de savoir si vraiment elle guérit après néphrectomie ou si elle évolue pour son propre compte. Or, après néphrectomie, l'évolution de la cystite est extrêmement variable. On observe, dans certains cas, une amélioration immédiate suivie d'une amélioration lente pendant six mois ou un an ; dans d'autres cas, fréquents, persiste une cystite résiduelle, extrêmement pénible et tenace. Enfin même certaines cystites apparaissent ou s'aggravent après la néphrectomie.

La proportion relative de ces différentes éventualités fait actuellement l'objet d'une enquête auprès des malades néphrectomisés pour tuberculose à la clinique urologique de Cochin.

L'évolution des cystites en l'absence de néphrectomie, qui correspond aux formes graves, le plus souvent bilatérales, comporte la même variabilité. Il en est certes qui empirent, d'autres qui deviennent chroniques, avec des phases successives d'amélioration et d'aggravation, mais il en est d'autres qui s'améliorent ou disparaissent.

Les mêmes éventualités se retrouvent en ce qui concerne la *tuberculose génitale*. Celle-ci permet, dans certains cas, de dépister la tuberculose rénale, mais ne doit pas constituer, par elle-même, une indication à la néphrectomie. Beaucoup de lésions prostatiques ou épididymaires régressent après la néphrectomie, mais cette guérison peut s'observer aussi sans elle. Surtout, il en est qui, même après néphrectomie, durent et doivent être opérées plus tard ; il en est même qui apparaissent deux ou trois ans après l'ablation du rein.

On peut dire, d'une façon générale, qu'une fois le foyer rénal supprimé toutes les lésions secondaires urétérales, vésicales ou génitales ont tendance à s'améliorer ou guérir. Mais ces propagations ne sont pas fatales. Elles ne se font pas d'une manière régulière et continue. On se figure volontiers la tuberculose gagnant de proche en proche, par voie canaliculaire ou lymphatique, « descendant le cours de l'urine et remontant celui du sperme ». Or il n'existe de régularité ou de continuité ni dans l'espace ni dans le temps. *La tuberculose frappe l'ensemble de l'appareil uro-génital* avec une fantaisie qui défie toute précision. Elle procède par poussées évolutives, *chacune des lésions évoluant pour son propre compte*. La gravité des propagations n'est en rapport ni avec la localisation, ni avec l'ancienneté, ni avec l'importance du foyer rénal. Il est même frappant de remarquer une sorte de balancement entre la tuberculose rénale et la tuberculose génitale, les formes graves de celle-ci allant souvent de pair avec un foyer rénal latent ou même cicatrisé. Aussi est-il impossible d'avoir la preuve que la néphrectomie est la cause d'une amélioration des lésions secondaires, ou que celles-ci ne seraient pas apparues si l'on avait fait la néphrectomie.

En résumé, il n'est pas vrai que la néphrectomie précoce suffise à empêcher les propagations vésicales ou génitales, d'abord parce que c'est une illusion d'espérer enlever le rein dès ses premières atteintes, ensuite parce

que la néphrectomie n'est utile que si elle supprime un foyer prédominant, susceptible de se réveiller et de servir de point de départ à de nouvelles poussées évolutives. On peut simplement dire que la suppression d'un tel foyer, assurant la reprise de l'état général, favorise la guérison des foyers secondaires.

***

De tout ce qui précède, on peut conclure que *la néphrectomie ne doit pas s'autoriser de la primitivité de la tuberculose rénale qui est fausse, de son unilatéralité qui est douteuse. Elle est indispensable pour obtenir la guérison du rein après un certain stade, mais au début les lésions peuvent guérir* : « Vouloir enlever un rein pour quelques lésions discrètes, dans la crainte que ces lésions n'augmentent, c'est, comme Gribouille, se jeter à l'eau pour éviter la pluie. »

Il faut surtout insister sur ce que la néphrectomie constitue dans le traitement de la tuberculose rénale un moyen et non une fin. Elle est très utile ou même indispensable pour permettre aux lésions de l'appareil urogénital de guérir, mais elle ne les guérit pas ; après ablation du rein tuberculeux, restent l'uretère, la vessie et les organes génitaux plus ou moins tuberculisés qui évoluent pour leur propre compte, et il est fondamental de considérer un malade néphrectomisé non pas comme un malade guéri, mais comme un tuberculeux en évolution que la néphrectomie a mis en position de s'améliorer ou de guérir.

A ce point de vue, il faut résoudre non seulement la question des indications de la néphrectomie, mais aussi celle du moment où elle sera pratiquée avec le plus de fruits, ni trop tôt, ni trop tard, et ici ce n'est pas la constatation d'un signe qui importe, mais bien son évolution ou du moins celle de l'ensemble des signes.

Quels sont les arguments cliniques qui peuvent renseigner à ce double point de vue ?

I. *Signes fonctionnels rénaux.* — Ils manquent, en général, totalement. Les douleurs ne sont jamais assez fortes, ni les hématuries assez abondantes pour imposer ni même justifier la néphrectomie.

II. *Signes vésicaux.* — On sait leur importance ; ils sont pour le malade une gêne, une infirmité ou même une cause de déficience d'état général dont ils réclament le soulagement. S'il était démontré que la cystite est causée par la lésion rénale, qu'elle s'aggrave tant que cette lésion existe et qu'elle guérit quand on enlève le rein, l'indication de la néphrectomie trouverait là un argument péremptoire ; nous avons vu que cet argument, bien que classique, n'est pas indiscutable ; nous y avons déjà insisté. Tant que l'on n'aura pas élucidé comment et pourquoi les lésions se propagent du rein à la vessie, pourquoi certaines cystites guérissent après néphrectomie, tandis que d'autres persistent ou s'aggravent, on restera dans l'incertitude ; la néphrectomie systématiquement pratiquée depuis quarante ans empêche de savoir quelle aurait été l'évolution de la cystite en dehors de cette néphrectomie. La cystite est un argument majeur en faveur de la néphrectomie, mais non un argument indiscutablement péremptoire.

III. On peut en dire autant des *tuberculoses génitales* ; s'il est vrai qu'elles permettent de dépister la tuberculose rénale, il faut bien remarquer que la gravité des deux localisations est plus souvent complémentaire que parallèle. Les lésions épididymaires guérissent bien après néphrectomie, mais elles guérissent aussi très bien spontanément. Comme le dit Pasteau, « il est tout de même illogique d'enlever un rein parce que l'épididyme est malade ».

IV. *L'examen des urines fournit des renseignements capitaux. La présence de pus et de bacilles de Koch dans l'urine* fournit une certitude de diagnostic et de localisation ; mais il faut se rappeler qu'elle peut exister dans des formes corticales ouvertes dans les tubes excréteurs, mais encore susceptibles de guérison.

V. *La déficience fonctionnelle* objectivée par *l'examen séparé des urines et l'urographie intraveineuse* constitue un *élément capital* dans l'établissement des indications de la néphrectomie. C'est là le meilleur signe, remarquable par son intensité et sa précocité. Une déficience unilatérale accentuée constitue une indication opératoire presque toujours indiscutable.

Il importe de savoir, cependant, qu'il existe des causes d'erreur dans les formes légères, qu'une déficience discrète peut s'observer dans les pyélonéphrites banales, dans les reins atrophiques, et que des phénomènes d'inhibition rénale passagère peuvent venir fausser les résultats (Michon, Marion, Auzeloux). Surtout, un seul résultat ne doit pas être considéré comme définitif et stabilisé, en ce qui concerne en particulier les petites déficiences. Il en est, en effet, qui s'inversent, soit que le mauvais rein s'améliore, soit que le rein supposé bon aggrave ses lésions. Il faut remarquer aussi que certaines déficiences apparues précocement se stabilisent ensuite et résistent remarquablement malgré l'évolution ultérieure des lésions anatomiques.

VI. Les données de l'examen fonctionnel seront complétées et recoupées par celles de l'*examen lésionnel*, dont le professeur Chevassu a montré l'importance. Si les petites ulcérations sont souvent difficiles à affirmer, si certains calices simplement atones peuvent être pris pour des cavités creusées dans le parenchyme, les cavernes, dès qu'elles ont atteint une certaine importance, sont évidentes.

L'existence de cavernes est un gros argument en faveur de la néphrectomie ; pourtant, une caverne peut encore guérir par cicatrisation ou par exclusion ; il sera donc sage de prendre le temps de voir si l'évolution se fera vers la limitation ou si la fonte caséeuse progresse. Quand les cavernes sont multiples, il est inutile d'attendre : l'une d'elles progressera fatalement.

L'argument majeur et indiscutable est fourni par la constatation d'une rétention pyonéphrotique qui correspond d'ailleurs à un rein fonctionnellement détruit.

Dans les formes bilatérales, il va de soi qu'il faut être très prudent.

Si un des reins est pyonéphrotique, la règle qui légitime la néphrectomie sur l'importance de la différence de valeur entre les deux reins se vérifie même dans les formes franchement bilatérales par les excellents résultats obtenus par ces néphrectomies au premier abord les plus risquées.

Mais, en cas de déficience inégale, sans pyonéphrose, l'indication opératoire est très discutable. Mieux vaut attendre la pyonéphrose qui force la main.

VII. L'indication de la néphrectomie devra tenir compte, en outre, de *l'âge du malade* et de *l'existence d'autres foyers tuberculeux*. Chez l'enfant, la plus grande prudence doit être de mise, étant donnée la fréquence chez lui de formes graves bilatérales évolutives. Chez l'adulte, on s'abstiendra s'il s'agit d'un polytuberculeux, mais on ne se laissera pas arrêter par l'existence d'un foyer ancien de mal de Pott, de coxalgie ou de tuberculose du genou, à condition qu'il soit complètement refroidi. La question

d'une tuberculose pulmonaire associée est très difficile à résoudre. C'est là une affaire de cas d'espèce, l'indication de la néphrectomie dépendant évidemment de l'importance et de l'évolutivité respective des deux lésions en présence.

VIII. Un dernier point de vue à considérer, enfin, est *le potentiel évolutif de la tuberculose rénale*. La néphrectomie ne doit pas être faite en période de poussée évolutive, ni dans les formes à marche aiguë, au risque de déclencher une poussée ou une généralisation.

Cibert, à Lyon, a fait connaître les mauvais résultats obtenus par les néphrectomies chez des tuberculeux rénaux récemment rapatriés, et qui présentaient des formes évolutives. Il est très difficile, d'ailleurs, d'apprécier dans quelle mesure la tuberculose rénale comporte des lésions évolutives. Pour compléter les données fournies par la clinique, et suivant en cela les phtisiologues, nous essayons de préciser actuellement, dans le service de la clinique urologique de Cochin, l'intérêt que peut comporter les tests de la vitesse de sédimentation et de l'haptoglobinémie.

Quoi qu'il en soit de ces difficultés, on doit, en matière de tuberculose rénale, obéir à ce principe général : *laisser refroidir les lésions*, ne pas compter sur la chirurgie pour guérir la tuberculose. Elle n'intervient qu'après *la lutte sur des lésions stabilisées* pour « faire la voirie », sanctionner la destruction anatomique et fonctionnelle du rein, et empêcher qu'il soit le départ de nouvelles poussées.

Conclusions.

Au dogme de la néphrectomie précoce et systématique, on doit donc opposer les conclusions suivantes :

1° *Il ne faut pas opérer trop tôt:*

Parce que les lésions latentes et débutantes :

— peuvent guérir ;

— peuvent être bilatérales ;

— peuvent continuer à se propager ;

— n'ont pas épuisé leur potentiel ;

Parce qu'il ne faut pas se leurrer de l'espoir de couper l'évolution de la tuberculose de l'arbre uro-génital : quand on croit opérer tôt, il est souvent déjà tard (les lésions anciennes trouvées sur les pièces de néphrectomie sont là pour le prouver), et le rein opposé, l'uretère, la vessie restent douteux.

2° *Il ne faut pas opérer trop tard non plus* et attendre la cachexie, les poussées et les localisations multiples.

3° *Il faut opérer :*

Non pas parce que la tuberculose rénale est primitive, mais quand elle est prédominante au point de le laisser croire ;

Non pas parce qu'elle est unilatérale, mais quand la prédominance unilatérale est indiscutable ;

Non pas parce que la tuberculose ne peut pas guérir, mais quand elle ne peut plus guérir.

En somme, *il faut opérer* en raisonnant chaque cas, en faisant la carte des lésions avec leur potentiel évolutif, et en se basant non pas sur des symptômes en soi, mais sur l'évolution de la *déficience* et les *progrès des lésions*.

PYURIE AMICROBIENNE

PAR

Jean AUZELOUX

On entend par pyurie amicrobienne un état caractérisé par la présence dans les urines de pus en quantité variable et par l'absence de tout agent microbien à l'examen direct aussi bien que dans les cultures (plusieurs fois répétées à intervalles espacés).

A nos yeux, la pyurie amicrobienne doit seule constituer toute la maladie ; s'il existe une lésion parenchymateuse, une malformation pyélique, une altération de la morphologie pyélo-urétérale, nous considérons que la pyurie est un signe de l'affection initiale.

***

On a longtemps considéré les pyuries amicrobiennes comme étant toujours d'origine tuberculeuse et provoquée par des foyers fermés. Cet axiome devait entraîner un certain nombre de néphrectomies inutiles ; à l'examen, la pièce était trouvée indemne de toute lésion tuberculeuse et ne montrait que de petits foyers d'infection tuberculeuse. Ces résultats opératoires et aussi les observations cliniques ont donné des preuves indéniables que la pyurie aseptique n'était pas toujours d'origine tuberculeuse.

En 1909, Fortin, à Helsinki, au VIIIe Congrès de la chirurgie du Nord, relate qu'il a observé des pyuries aseptiques qui n'étaient pas liées à un processus tuberculeux.

En 1924, P. Bazy publie un cas de suppuration urinaire amicrobienne, dont l'origine bacillaire est exclue, mais les cas de ce genre sont très discutés ; cependant, en 1928, à la Société française d'urologie, G. Marion disait : « Il ne faut pas toujours conclure à la tuberculose lorsqu'on se trouve en présence de semblables pyuries ; et nous avons plusieurs observations de malades ayant eu une pyurie nettement aseptique, même à la culture, et qui n'avaient pas de tuberculose urinaire ; le fait ayant été démontré par l'évolution de la pyurie qui a disparu, et par l'examen de la valeur fonctionnelle du rein, identique à celle du côté opposé. »

En 1929, sous son inspiration, paraissait dans le *Journal d'urologie* un travail de Vintici et Constantinescu sur les pyuries aseptiques.

S'appuyant sur un certain nombre d'observations, ces auteurs apportent la preuve que le fait de trouver une pyurie sans germes décelables ne permet nullement de conclure à la tuberculose, et ils affirment l'origine non spécifique de cette affection.

Dans ce même journal, en 1931, P. Bazy et P. Oudard concluent : en présence de pyurie amicrobienne, on a le droit de porter le diagnostic de tuberculose rénale seulement si les inoculations au cobaye sont positives.

En 1933, au Congrès d'urologie, Wildbotz propose un traitement ; il met en évidence l'efficacité exceptionnelle du novarsénobenzol (à faible dose), qui, dès la première injection, clarifie les urines et apaise les signes vésicaux.

Quelles causes sont capables d'engendrer une suppuration ?

La suppuration peut être déterminée par :

1° *Un agent chimique ou toxique ;*

2° *Une irritation mécanique ;*

3° *Un agent infectieux.*

1° **Les agents chimiques et les toxines** exercent sur

les leucocytes deux actions différentes : augmentation ou diminution de leur nombre, modification de leurs mouvements (attraction ou répulsion). C'est surtout cette dernière action qui nous intéresse. Il y a des poisons dont les propriétés chimiotactiques positives attirent les leucocytes, d'autres qui exercent une action répulsive, d'autres enfin qui se comportent indifféremment. Pour que ces substances soient capables de produire une suppuration, il faut qu'elles remplissent deux conditions : d'une part, qu'elles possèdent une chimiotaxie positive et, d'autre part, que leur action soit localisée en un point de l'organisme ; c'est d'ailleurs le mécanisme de la production de l'abcès de fixation.

Nous pouvons diviser ces poisons en trois catégories : ceux d'origine gastro-intestinale (auto-toxines), ceux d'origine microbienne (toxines microbiennes), et enfin les agents chimiques introduits par n'importe quelle voie dans l'organisme.

a. *Toxines gastro-intestinales.* — Fish, en étudiant la pyélo-néphrite gravidique, a pu surprendre dans l'évolution de cette affection des étapes bien distinctes : au début, il existe une période irritative déterminée par la présence dans l'urine de produits de fermentation d'origine intestinale en solution plus ou moins concentrée ; l'examen des urines révèle alors de nombreuses cellules provenant du tractus urinaire ; souvent on rencontre des cristaux (urates ou oxalates) ; on trouve des hématies dont le nombre varie suivant l'intensité de la décharge en sel et suivant que l'examen a été pratiqué à un moment plus ou moins rapproché de cette décharge. Si l'irritation des muqueuses se prolonge, une inflammation s'ensuit, se traduisant par l'apparition de leucocytes dans les urines, à l'exclusion de toute présence microbienne. Deux alternatives vont alors se présenter : l'irritation cesse avant qu'un microbe ait eu le temps de se fixer, et la suppuration disparaîtra ; l'irritation continue, l'inflammation persiste, un microbe fera son apparition; en la circonstance il s'agira de colibacille qui, véhiculé par le sang et éliminé par l'appareil urinaire, va, du fait de l'inflammation, trouver des conditions à sa régénération : une pyurie septique est constituée, réalisant dans sa pureté le rare mais classique syndrome entéro-rénal. Il est d'ailleurs possible que, même lors de la période irritative du début, l'absence de microbes ne soit qu'apparente, les germes étant rares et altérés, et n'ayant pas encore eu le temps de se développer.

b. *Toxines microbiennes.* — Elles peuvent déterminer des lésions de glomérulo-néphrite, les urines seront alors albumineuses ; dans le culot de centrifugation, on pourra déceler des cylindres, des hématies, quelques leucocytes, mais pas de pyurie.

c. *Agents chimiques.* — Si l'action de l'agent toxique est peu marquée ou lente, le rein réagit soit par une poussée congestive se traduisant par une albuminurie, soit par des lésions atrophiques et scléreuses du parenchyme.

Si, par contre, la nocivité de l'agent toxique est considérable, elle réalisera des nécroses importantes, des appels leucocytaires ; la pyurie sera constituée comme dans l'abcès de fixation (tissu nécrosé et leucocytes détruits) ; la pyurie amicrobienne serait ainsi constituée, mais elle disparaîtrait derrière le syndrome urémique qui domine le tableau clinique, et par ailleurs cette pyurie serait bien difficile à mettre en évidence, de tels malades étant vraisemblablement en état d'anurie.

2° **L'irritation mécanique.** — Elle est réalisée soit par la présence d'un calcul au niveau du tractus urinaire, soit par l'élimina ion massive de sel. Ces deux éventualités peuvent engendrer dans un premier temps un état congestif de la muqueuse avec appel leucocytaire ; dans un deuxième temps, les globules blancs pourront émigrer dans la lumière des voies excrétrices et dans les urines : la pyurie amicrobienne est alors constituée.

D'aucuns ont voulu voir dans ce fait non pas une pyurie, mais une leucocyturie, opposant ainsi les urines purulentes à polynucléaires altérés aux urines troubles à leucocytes non déformés ; en réalité, il ne s'agit là que d'une différence de degré. Quelques bacilles peu virulents peuvent déterminer une réaction leucocytaire considérable, et seuls s'altéreront les leucocytes qui auront directement participé à la lutte antimicrobienne ; ceux-ci seront perdus dans la grande masse des leucocytes intacts.

Mais l'expérience prouve que ces pyuries restent rarement aseptiques ; les germes banaux (colis, staphylos) trouvent là un milieu trop favorable à leur régénération pour ne pas s'y fixer à un moment quelconque.

3° **L'agent infectieux.** — Quand un microbe doué de faible toxicité arrive au rein par n'importe quelle voie : sanguine, lymphatique ou ascendante, il est éliminé par les urines sans avoir pu déterminer une réaction quelconque : c'est la bactériurie d'élimination. Si, par contre, sa toxicité est considérable, l'organe est le siège d'une congestion réactionnelle : les vaisseaux se dilatent, le courant sanguin se ralentit, et les leucocytes affluent à la périphérie des vaisseaux. La diapédèse commence, une partie des germes est phagocytée, une partie détruite et éliminée, la pyurie est constituée, mais c'est une pyurie microbienne.

Tels sont les différents processus susceptibles de déterminer l'apparition d'une suppuration. Nous pensons que la suppuration des voies excrétrices traduite par une pyurie apparemment aseptique doit être probablement déterminée et entretenue par un élément microbien que les examens de laboratoire n'arrivent pas à mettre en évidence.

Soit qu'il s'agisse d'un virus filtrant, hypothèse peu vraisemblable car il n'a jamais été signalé de pyurie au cours d'affections considérées comme étant de telle origine ;

Soit qu'il s'agisse d'un germe encore inconnu ;

Soit, plus vraisemblablement, que l'on ait affaire à un microbe banal mais déformé, à virulence atténuée, se régénérant mal, sans affinités tinctoriales, et n'arrivant pas à pousser sur les milieux de culture actuellement employés.

C'est ainsi que certaines pyélo-néphrites banales présentent un caractère d'intermittence microbienne, avec l'alternance d'urine septique et d'urine stérile. Mais l'intervalle qui sépare les décharges microbiennes peut se prolonger, aussi est-il possible que telle pyurie classée comme aseptique soit démontrée septique par des examens plus fréquents et plus prolongés.

***

Il est infiniment probable que la pyurie amicrobienne est beaucoup plus fréquente actuellement qu'au début du siècle, époque où tous les urologistes étaient d'accord sur la valeur de l'équation : pyurie amicrobienne = tuberculose rénale.

Nous pouvons dire qu'à la consultation de la Clinique urologique, dirigée par notre maître le professeur agrégé Bernard Fey, il ne se passe pas de mois où nous ne voyions une ou plusieurs de ces pyuries.

Nous avons retenu 17 dossiers sur 19 cas observés, car nous devons en éliminer 2 (1 cas de rein polykystique et 1 cas de tuberculose rénale).

Ces 17 observations rentrent dans le cadre de la pyurie amicrobienne telle que nous l'avons définie.

Nous distinguerons dans cette pyurie amicrobienne des pyuries hautes et des pyuries basses.

Nous dirons qu'il y a pyurie haute quand les sondes urétérales ramèneront des urines purulentes.

Nous dirons qu'il y a pyurie basse quand ces mêmes sondes donneront issue à des urines sans polynucléaires : dans ce dernier cas, l'étude des urines recueillies par la sonde vésicale permet de distinguer deux éventualités :

Si les urines ne contiennent pas de pus : la pyurie est certainement urétrale postérieure ;

Si les urines contiennent du pus, la pyurie est probablement vésicale, mais elle peut être aussi prostatique.

Notons d'abord que les 17 malades dont nous faisons état avaient tous moins de trente-huit ans ; 15 avaient entre seize et trente ans. Parmi eux, nous avons relevé :

1° *Sept pyuries hautes* (six bilatérales et une unilatérale).

Parmi ces malades, 5 sont venus nous consulter *pour signes vésicaux* (un avait présenté une hématurie totale et deux des hématuries terminales). Un malade est venu pour hématurie totale. Le septième présentait une pyurie latente qui fut découverte au cours d'un examen systématique.

Tous ces malades ont été traités par le novarsénobenzol. Nous avons obtenu 5 guérisons, dont la pyurie unilatérale. Les deux échecs ont été traités par les sulfamides ; nous avons enregistré un succès.

2° *Dix pyuries basses.* Ces malades ne présentaient aucun signe pathologique au toucher rectal, mais il n'a pas été pratiqué d'urétroscopie ni d'urétrographie. Tous ces malades sont venus nous consulter pour signes vésicaux. Neuf présentaient des hématuries terminales. Tous ont été soumis au traitement arsenical. Nous avons obtenu une seule guérison nette ; une incertaine, le malade n'ayant pu être suivi bactériologiquement. Parmi les échecs, trois malades ont été mis à la médication sulfamidée. Nous avons obtenu deux succès.

***

Nous tirons, de l'étude de ces quelques cas, les remarques suivantes :

1° *Au point de vue clinique.* — Les hémorragies sont fréquentes. La pyurie amicrobienne est bien plus hématurique que la tuberculose urinaire, qu'elle simule si bien. En effet, dans les pyuries hautes, sur 7 cas, nous relevons deux hématuries terminales, deux hématuries totales.

Quant aux pyuries basses, sur 10 malades, 9 ont présenté des hématuries terminales.

2° *Au point de vue thérapeutique.* — L'action du novarsénobenzol à faible dose (15 centigrammes par injection intraveineuse) est parfois remarquable : dès la première injection, on assiste immédiatement à la disparition de la pollakiurie douloureuse, tandis que les urines s'éclaircissent. Son action a un tel caractère expérimental que, si après la première injection on n'a pas obtenu de réponse nette, on peut prévoir un échec et abandonner ce traitement. En pratique, il est inutile de pratiquer plus de deux injections.

L'action de ce médicament est surtout indiscutable dans les pyuries hautes, où sur 7 malades traités nous avons obtenu 5 guérisons. Elle apparaît beaucoup moins nette dans les pyuries basses, où sur 10 malades nous n'avons enregistré qu'une ou peut-être deux guérisons. Ici, le pourcentage est trop faible pour tirer des conclusions : il peut s'agir d'une coïncidence, la pyurie amicrobienne guérissant aussi spontanément.

Mais, quelle que soit l'action de l'arsenic trivalent, nous ne pouvons partager l'optimisme de Wildbotz, qui dit se servir du novarsénobenzol dans un but diagnostique, pour faire le partage entre les pyuries amicrobiennes et la tuberculose rénale.

Notre pratique des sulfamides n'a pas été suffisamment étendue pour qu'il nous soit permis d'émettre un avis. Notons cependant que la sulfamidothérapie est riche de promesses, puisque, sur deux pyuries hautes ainsi traitées, nous avons obtenu une guérison, et sur les pyuries basses nous enregistrons deux succès sur trois.

***

Aussi bien la pyurie amicrobienne nous semble-t-elle être non pas une maladie, mais un syndrome dans lequel nous sommes tenté de distinguer :

— d'une part, les pyuries arsenico-sensibles, ou maladie de Wildbotz, surtout à localisation haute ;

— d'autre part, les pyuries arsenico-résistantes, surtout à localisation basse.

Toutes les deux ont la même étiologie mystérieuse, mais, tandis que celles-là semblent individualisées, celles-ci, au contraire, peuvent relever d'affections différentes.

Cet exposé ne soulève qu'un problème.

Une plus longue expérience est nécessaire avant de fixer ce qui, pour l'instant, n'est encore qu'hypothèse et incertitude.

Travail de la Clinique urologique de la Faculté.
(Professeur agr. B. Fey).

Le Gérant : ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 9-44. — Dépôt légal n° 122, 3e trimestre 1944, 855. — N° d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631.

ARACHNOIDO-MYÉLITE INFECTIEUSE AIGUE AVEC BLOCAGE COMPLET DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN AU DÉBUT DE L'AFFECTION

PAR
Georges GUILLAIN et M. ROUZAUD

Il nous a paru intéressant de rapporter l'observation d'un cas d'arachnoïdo-myélite aiguë qui, par ses caractères cliniques de début, diffère des faits habituellement observés. Un blocage du liquide céphalo-rachidien à la première phase de l'affection fit discuter un diagnostic possible de compression aiguë de la moelle et même envisager l'opportunité d'une intervention chirurgicale. Un traitement par les sulfamides a eu un résultat favorable, et les signes de blocage du liquide céphalo-rachidien disparurent en deux semaines.

Le 10 avril 1942, Mlle S... (Denise), en pleine santé apparente, se plaint d'une douleur lombaire gauche, permanente, sans paroxysmes ni irradiations ; cette douleur sourde n'était influencée ni par la toux, ni par les vomissements, ni par les efforts. Deux jours après, la température monte à 39°. Le lendemain, 13 avril, la douleur s'étend vers la région médiane, puis vers la région lombaire droite, l'état infectieux persiste. Dans la nuit du 16 au 17 avril, brusquement, en se levant, la malade ressent une très violente douleur irradiant de la fosse lombaire à l'aine et à tout le membre inférieur droit ; celui-ci se fléchit, mais la malade peut regagner son lit sans aide. Le lendemain matin, les deux membres inférieurs sont parésiés, les douleurs cessent, un syndrome méningé apparaît. La malade est alors envoyée par son médecin, le 17 avril, à la Clinique neurologique de la Salpêtrière, avec le diagnostic de poliomyélite.

L'examen clinique nous a montré alors la symptomatologie suivante :

1° Un syndrome méningé très accentué, sans céphalée, mais avec raideur de la nuque, signe de Kernig, hyperesthésie cutanée.

2° Une paraplégie avec abolition presque complète de toute motilité volontaire, très grande faiblesse des réflexes rotuliens et achilléens, un signe de Babinski à gauche. La sensibilité objective est normale. Les sphincters sont très atteints : miction par regorgement et constipation.

3° Un état infectieux avec fièvre à 39°,5, langue saburrale, anorexie. L'examen hématologique dénote une hyperleucocytose (18 000 leucocytes, avec 79 p. 100 de polynucléaires neutrophiles).

4° La ponction lombaire (17 avril 1942) montre un liquide céphalo-rachidien xanthochromique, ayant une tension de 6 centimètres d'eau au manomètre de Claude, avec blocage à l'épreuve de Queckenstedt-Stookey. L'examen du liquide céphalo-rachidien donne les résultats suivants : albumine, 4gr,25 ; réaction de Pandy très fortement positive ; 10 cellules par millimètre cube à la cellule de Nageotte, avec prédominance de polynucléaires, réaction de Wassermann négative ; réaction du benjoin colloïdal, 122220000222210 (1).

L'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien ne montre pas de microbes à la coloration de Gram, et pas de bacilles de Koch après de minutieuses recherches.

5° L'examen radiographique du rachis est normal, il n'existe aucune lésion vertébrale.

Le diagnostic clinique à cette première phase de la maladie nous est apparu difficile ; nous avons discuté soit le diagnostic d'une arachnoïdo-myélite infectieuse aiguë avec blocage complet du liquide céphalo-rachidien, soit le diagnostic d'une compression aiguë de la moelle. L'existence, dans les antécédents de la malade, de poussées de furonculose depuis une année nous avait fait envisager la possibilité d'une suppuration péri- ou intra-médullaire avec arachnoïdite. Une intervention chirurgicale fut même envisagée, mais ne nous parut pas d'emblée opportune. Nous avons conseillé un traitement par la thiozamide (3 grammes le premier jour, 6 grammes les jours suivants) associée à 1 gramme de salicylate de soude intraveineux.

Après cette première phase de constitution de la maladie, survint *une phase d'extension* entre le 17 et le 21 avril 1942. Durant ces quatre jours, le syndrome infectieux et le syndrome méningé persistent ; la paraplégie s'étend, tout mouvement devient impossible, les réflexes rotuliens et achilléens sont totalement abolis, le signe de Babinski est bilatéral. Les douleurs lombaires existent toujours, des troubles de la sensibilité objective apparaissent, avec une bande d'hyperesthésie tactile et douloureuse entre D_9 et D_{11} et une hypoesthésie sous-jacente, sans atteinte de la sensibilité profonde. Les troubles sphinctériens persistent. Pendant quarante-huit heures, la malade présente un état mental particulier, elle est hostile à tout examen, se plaint d'une façon monotone et continue.

Le liquide céphalo-rachidien prélevé le 20 avril par ponction sous-occipitale est clair, contenant 0gr,22 d'albumine, 12 cellules par millimètre cube (lymphocytes et polynucléaires) ; la réaction du benjoin colloïdal est normale (000012100000000).

La sulfamidothérapie est poursuivie à la dose de 6 grammes par jour de thiozamide associée à 1 gramme de salicylate de soude intraveineux.

Après le 21 avril, dans une troisième phase, la maladie évolue vers la spasticité. Le syndrome infectieux s'atténue progressivement, le syndrome méningé disparaît totalement. Le 26 avril, la température est à 37° et s'y maintiendra. Tous les réflexes tendineux des membres inférieurs sont vifs, il existe du clonus du pied, le signe de Babinski est provocable des deux côtés par l'excitation cutanée de toute la jambe, on note une ébauche de réflexes d'automatisme médullaire. La zone d'hyperesthésie s'est étendue jusqu'au tiers supérieur de la cuisse. Les troubles sphinctériens ne s'amendent pas et nécessitent une sonde à demeure.

L'examen du liquide céphalo-rachidien, prélevé le 27 avril par ponction lombaire, donne les résultats suivants : liquide clair, tension de 19 centimètres d'eau au manomètre de Claude en position couchée ; aucun blocage à l'épreuve de Queckenstedt-Stookey ; albumine, 0gr,35 ; réaction de Pandy très légèrement positive ; réaction de Weichbrodt négative ; 2,8 lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte ; réaction de Wassermann négative ; réaction du benjoin colloïdal, 0000022200000000.

Durant cette période, des phlyctènes apparurent aux malléoles et à la région sacrée, mais ne donnèrent pas

(1) La réaction du benjoin colloïdal n'a, dans ce cas, aucune signification, car le liquide céphalo-rachidien était xanthochromique. La quantité de liquide recueilli était insuffisante pour le premier tube de la réaction, aussi le premier chiffre noté est celui du second tube.

lieu à des escarres. La paraplégie avait une tendance à la forme en flexion. La sulfamidothérapie est poursuivie jusqu'au 30 avril; la malade a pris un total de 55 grammes de thiozamide.

Le 6 mai, on commence la radiothérapie médullaire et, vers le 15 mai, débute *une phase de régression*. Quelques mouvements du gros orteil gauche apparaissent, puis une légère flexion-extension du genou gauche, quelques mouvements du gros orteil droit. Les réflexes ne sont pas modifiés ; la sensibilité objective superficielle est diminuée d'une façon globale dans les membres inférieurs ; les troubles sphinctériens persistent. La radiothérapie est poursuivie jusqu'au 15 juin (13 séances).

Un nouvel examen du liquide céphalo-rachidien, prélevé le 11 juillet 1942 par ponction lombaire, donne les résultats suivants : liquide clair, tension de 20 centimètres d'eau au manomètre de Claude, aucun blocage à l'épreuve de Queckenstedt-Stookey ; albumine 0gr,22 ; réactions de Pandy et de Weichbrodt négatives ; deux lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte ; réaction de Wassermann négative ; réaction du benjoin colloïdal, 0000022110000000.

En septembre 1942, la malade peut décoller facilement le talon gauche du plan du lit. Le 11 octobre, on peut retirer la sonde vésicale, les troubles sphinctériens ont presque complètement disparu. La récupération des mouvements se poursuit progressivement ; le 12 novembre, la malade peut se tenir debout, et le 1er décembre elle commence à marcher avec aide.

Le 15 juin 1943, la marche est spasmodique, surtout à droite ; elle se fait en fauchant, le pied droit étant en varus et en léger équinisme. Au lit, la malade peut à gauche remuer les orteils, décoller le talon du plan du lit et fléchir le genou. A droite, les mouvements des orteils sont à peine ébauchés, elle décolle difficilement le talon du plan du lit, fléchit peu le genou. La contracture est peu accentuée et prédomine à droite. Les réflexes tendineux et périostés sont tous exagérés. Le signe de Babinski est déterminé par le moindre attouchement, et sa zone de provocation est très nette à la face postérieure de la cuisse. Il existe du clonus du pied et de la rotule des deux côtés. A droite, la flexion forcée des orteils détermine un triple retrait du membre inférieur ; ce mouvement n'est qu'ébauché à gauche. Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux. L'étude de la sensibilité superficielle montre une légère hyperesthésie en caleçon avec hypoesthésie distale. Les mictions sont parfois impérieuses, montrant la persistance d'une légère atteinte des sphincters. L'état général est floride.

Nous attirons l'attention sur plusieurs particularités de cette observation :

1° Il est rare qu'une arachnoïdo-myélite aiguë débute avec des signes de blocage du liquide céphalo-rachidien. Chez notre malade, dès son entrée à la Clinique neurologique, quelques jours après le début des premiers symptômes cliniques, la ponction lombaire montra un blocage complet du liquide céphalo-rachidien à l'épreuve de Queckenstedt-Stookey. Ce liquide, xanthochromique, contenait 4gr,25 d'albumine, avec seulement 10 cellules par millimètre cube. Par contre, la ponction sous-occipitale donna issue à un liquide céphalo-rachidien ne contenant que 0gr,22 d'albumine. Devant ces signes de blocage du liquide céphalo-rachidien lombaire, l'opportunité d'une intervention chirurgicale fut discutée durant quelques jours. Il convient d'ajouter que le liquide céphalo-rachidien ne contenait pas de germes visibles par les colorations usuelles.

2° En présence des signes infectieux généraux et de la température élevée, nous avons conseillé un traitement sulfamidé, qui nous semble avoir eu une très heureuse influence. En trois semaines, notre malade a pris 55 grammes de thiozamide. Quinze jours après le début du traitement, la ponction lombaire montra que le blocage du liquide céphalo-rachidien avait disparu ; le liquide céphalo-rachidien était devenu clair, ne contenait plus que 0gr,35 d'albumine. Il nous paraît probable, d'après nos connaissances sur le pronostic des myélites infectieuses aiguës, que, sans le traitement sulfamidé, le pronostic dans ce cas aurait pu avoir la plus haute gravité.

3° Il subsiste, chez notre malade, dont la paraplégie flasque était absolue au début, une paraplégie spasmodique qui s'améliore progressivement. Il convient de remarquer que les troubles sphinctériens et les troubles sensitifs ont presque entièrement disparu.

UN CAS D'AVITAMINOSE A SPONTANÉE

PAR

P. PUECH et P. BERNARD

Durant les vingt dernières années, les physiologistes ont établi sur des bases expérimentales rigoureuses des faits du plus haut intérêt sur l'existence et le mode d'action des vitamines. Or, la pathologie humaine nous invite à étudier des *avitaminoses spontanées* qui, outre les problèmes qu'elles posent sur leur nature propre, ont le grand avantage de réaliser des expériences physiologiques d'une exceptionnelle valeur. Il est vrai que les cas de ce genre sont rares, du moins ceux qui se révèlent par des symptômes bruyants. Peut-être en existe-t-il des formes frustes ou complexes dont la connaissance serait d'un grand intérêt si elle nous expliquait la physiopathologie et les mécanismes intimes de certains faits pathologiques.

Nous avons eu l'occasion d'étudier un cas d'avitaminose *A* spontanée, probablement par absence de transformation des carotènes en vitamine *A*, ou par destruction de celle-ci dans les tissus (et peut-être par l'un et l'autre mécanisme). En voici l'observation clinique :

I. — OBSERVATION

Mlle A..., seize ans, était en parfaite santé apparente Il n'y a pas la moindre notion de carence alimentaire. Il s'agit d'une campagnarde.

1. Des troubles visuels sont apparus il y a deux ans environ et se sont accentués progressivement. C'était une *opacification de la cornée* droite, ayant commencé dans le secteur nasal et s'étant étendue en l'espace de trois mois environ à la totalité de la cornée, entraînant une cécité complète de cet œil. Il ne semble pas que la thérapeutique par la vitamine *A* ait modifié l'évolution. Depuis six mois, une lésion analogue s'est installée à l'œil gauche, mais n'a pas sensiblement progressé.

Actuellement :

A l'œil droit : la cornée entière est opaque ; c'est à peine si on voit se dessiner le pourtour de l'iris ; il existe une ulcération superficielle de la taille d'une petite lentille dans le quadrant supéro-externe ; la vision est complètement abolie ; la sensibilité cornéenne est très diminuée.

A l'œil gauche : petite opacification cornéenne lenti-

culaire d'une opacité bien moindre que celle du côté droit. A la lampe à fente, on voit que le trouble est *interstitie* et qu'il existe quelques précipités de cyclite dans la région inféro-interne de l'iris. Acuité visuelle : 8/10.

2. Nous devons aussi signaler quelques faits dont, à vrai dire, nous ignorons les liens génétiques ou physiologiques possibles avec l'avitaminose *A*.

a. *Un syndrome morphologique* particulier : *obésité* assez importante à prédominance tronculaire, avec quelques *vergetures* au niveau des seins. Cette obésité a débuté à l'âge de six ans, sans cause apparente. Il existe aussi une légère *acrocyanose* ;

b. *Des troubles menstruels :* règles peu abondantes et très irrégulières, avec des arrêts de plusieurs mois. Ceux-ci, joints à l'obésité et aux vergetures, ont pu faire penser à un syndrome de Cushing. En réalité, la malade n'en a pas d'autres signes. La tension artérielle est normale ;

c. *Une malformation des trois derniers orteils* (absence de phalange). Deux des sœurs de la malade ont la même malformation et également la même obésité ;

d. *Un abaissement du métabolisme basal* de 23 p. 100 lors d'un premier examen (avant tout traitement) et de 30 p. 100 après l'administration de vitamine *A*. Cet abaissement nous a d'autant plus surpris que l'élévation du métabolisme basal, dans l'avitaminose *A* expérimentale, est classique.

e. *Une selle turcique réduite* dans ses dimensions et presque complètement fermée.

II. — COMMENTAIRES

De notre étude sur cette malade, nous retiendrons trois points principaux.

1° *Adaptation à l'obscurité.* — Elle fut faite par la méthode de Chevallier. Après séjour à l'obscurité d'une demi-heure, on admet que l'adaptation est complète à l'état normal et l'on cherche alors le seuil de perception de l'excitation lumineuse. L'appareil de Chevallier a l'avantage de présenter une large surface éclairante, de sorte que l'on explore bien la sensibilité des bâtonnets à une excitation lumineuse élémentaire et non la région fovéale, beaucoup moins sensible à la lumière. Or cette technique nous a donné des *chiffres sensiblement normaux* : la malade percevait la plage de 52 millimètres carrés placée à 1^{m},10 de l'écran diffuseur. (On admet que l'on perçoit normalement la plage de 16 millimètres carrés, mais on considère que, jusqu'à celle de 52 millimètres carrés, on est dans les limites de ce qui est physiologique.) Malgré le caractère négatif de cet examen, nous ne pouvons pas affirmer que l'adaptation à l'obscurité est normale. Si le seuil de la sensation lumineuse est normal après adaptation, l'adaptation elle-même est sans doute troublée, moins rapide, moins souple. En effet, la malade a remarqué qu'elle voit mal quand elle pénètre dans un lieu obscur. De plus, nous avons fait une expérience qui nous semble concluante : après dix minutes de séjour dans une pièce obscure, des sujets normaux ont pu distinguer nettement les formes blanches, alors que la malade a mis le double de temps.

2° *Dosage chimique de la vitamine* A *dans le sang.* — Il fut pratiqué par Mlle Vinet, selon la technique de P. Meunier et Y. Raoul, que l'on considère comme le test le plus sûr de l'avitaminose *A*, et qui permet de donner à la fois des carotènes et la vitamine *A*.

Résultats : A deux examens successifs : *carotène sensiblement* normal (30 γ et 67 γ pour 100 grammes de plasma) ; par contre, *vitamine* A *indécelable.* La coloration obtenue avec la réaction de Carr et de Price ne pouvait aucunement être comparée à la coloration habituelle. Elle était analogue à celle que l'on a si on cherche la vitamine *A* dans une huile de foie de flétan altérée. Ceci nous a fait penser qu'il n'y avait dans le sang de notre malade qu'un produit de dégradation de la vitamine *A* et physiologiquement inactif.

3° *Absence d'action thérapeutique de la vitamine* A. — Nous avons commencé par des injections intramusculaires de vitamine *A* (associée à la vitamine *D*). Après avoir injecté 40 000 unités par jour pendant huit jours, sans voir de différence, nous avons fait, outre les injections intramusculaires, des instillations oculaires biquotidiennes. Il y eut alors, dès les premiers jours, une légère amélioration ; l'œil gauche devint moins opaque et la vision fut subjectivement améliorée, mais, à l'œil droit, nous n'avons pas vu de différence bien nette, même après prolongation du traitement local pendant deux mois. De plus, cette amélioration ne s'est pas accentuée, et l'état oculaire est resté dans l'ensemble stationnaire. Après avoir injecté 40 000 unités par jour pendant un mois, les examens nous ont donné les mêmes renseignements :

Avec l'appareil de Chevallier : résultats à peu près normaux (perception de la plage de 32 millimètres carrés) ;

Dans le sang : carotène normal et même élevé (80 γ pour 100 grammes). Par contre, vitamine *A* toujours indécelable.

III. — CONCLUSIONS

L'observation précédente concerne un cas d'avitaminose *A* spontanée, apparue chez un sujet jeune, en dehors de toute carence d'apport alimentaire.

L'étude clinique nous a révélé que la xérophtalmie en était pratiquement le seul signe à retenir et qu'elle ne s'accompagnait pas d'héméralopie appréciable par la méthode de Chevallier. Il ne s'y ajoutait pas la moindre altération de la peau ou des muqueuses. L'état général était parfaitement conservé et le métabolisme basal diminué. Ces faits méritent de retenir notre attention et appellent quelques remarques complémentaires.

1° *Étiologie de l'avitaminose* A *spontanée.* — Chez le tout jeune enfant, où la xérophtalmie s'observe habituellement, elle s'associe à des troubles importants du développement et à des troubles digestifs. On peut alors penser à un défaut d'assimilation intestinale des carotènes favorisé par le mauvais état de la muqueuse intestinale. A vrai dire, ce n'est qu'une hypothèse.

Dans d'autres cas, on peut évoquer un trouble hépatique : absence de transformation des carotènes en vitamine *A*. Chez notre malade, les fonctions hépatiques étaient cliniquement anormales. Cependant, l'épreuve du rose Bengale nous a montré une perturbation (élimination à 8^{mgr},5). Nous croyons plutôt qu'il s'agit dans notre cas d'un trouble tissulaire en raison de l'absence d'effet sur le taux de vitamine dans le sang, de son introduction par voie parentérale. Tout se passe comme si elle subissait une destruction dans le sang. C'est dire alors l'inutilité de toute thérapeutique. Même déposée sur la cornée, la vitamine ne pénètre pas en profondeur suffisamment pour permettre la réparation de la cornée dégénérée.

2° *Relation entre héméralopie et vitamine* A. — Il nous semble nécessaire de reviser totalement nos notions sur ce sujet. L'héméralopie n'est qu'un syndrome répondant à différentes causes. Elle est fréquente dans les rétinites pigmentaires, mais nullement obligatoire. Elle s'observe volontiers chez les cirrhotiques où N. Fiessinger, H. Torrès et A. Gasner l'ont récemment étudiée (C. R. *Soc.*

biologie, 21 mai 1941). Enfin, beaucoup de praticiens l'ont rencontrée spécialement ces dernières années chez les sujets présentant les éléments du « syndrome carentiel », que nous avons appris à connaître. Il existe aussi plusieurs variétés d'héméralopies « essentielles », distinguées par les généticiens : dans certaines familles, elle n'atteindrait que les hommes et s'associerait à une myopie sévère (il s'agirait alors d'une forme obéissant au mode de l'hérédité liée au sexe). On sait, d'autre part, que la vitamine *A* joue un rôle dans le fonctionnement des bâtonnets. Ce fait est connu depuis longtemps (Tansby, 1931). Elle fait partie d'un cycle de réactions chimiques dont les autres termes sont le rétinène et le pourpre rétinien. C'est, du moins, le schéma de Wald admis par beaucoup de biochimistes. Wald, étudiant la cinétique chimique du pourpre rétinien, son blanchiment à la lumière et sa régénération à l'obscurité (*in vivo* seulement pour cette dernière), croit saisir le terme incolore de la réaction de destruction du pourpre rétinien et l'assimile à la vitamine *A* (mais la réaction se fait par transformation en une substance intermédiaire jaune, le rétinène). Dès lors, il semblait logique d'interpréter les faits d'héméralopie en fonction de ces notions. On admit un peu *a priori* que la recherche de l'héméralopie devait être un test de carence ou même de précarence en vitamine *A*. Les méthodes d'examen se sont multipliées. Des explorations ont été faites sur des collectivités. A vrai dire, la preuve de leur bien-fondé reste à faire. Nous ne contestons pas cependant que, chez les rats carencés en vitamine *A*, il peut y avoir de l'héméralopie (Halm et Frédérica). En fait, ils ont surtout de la photophobie. C'est d'ailleurs bien difficile à dire. En définitive, nous ne pensons pas que la recherche de l'héméralopie n'ait pas de valeur dans l'appréciation d'une carence alimentaire ou physiologique. Notre expérience, basée sur un cas formel, nous interdit d'en faire un test d'avitaminose *A*. Cette discordance entre le dosage chimique de la vitamine *A* dans le sang et la recherche de l'héméralopie a été déjà signalée plusieurs fois : N. Fiessinger, H. Torrès et A. Gasner l'ont observée chez les cirrhotiques. Ils ont vu de plus que, si on leur donne de la vitamine *A*, celle-ci s'élève dans le sang, mais l'héméralopie n'est pas améliorée. Ceux qui ont fait des examens systématiques sur les collectivités ont plusieurs fois remarqué cette discordance. Notre pensée n'est pourtant pas de critiquer les beaux travaux de Wald. Ne peut-on pas admettre qu'il suffit de très peu de vitamine *A* dans un organisme pour que la vision soit normale, à condition qu'elle soit bien placée : sur les bâtonnets de la rétine. C'est peut-être le cas chez notre malade.

LA CAROTINÉMIE ET LE RAPPORT $\frac{\text{CAROTÈNE}}{\text{VITAMINE A}}$ CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

PAR

H. GOUNELLE, A. VALLETTE et J. MARCHE

En France, les carotinodermies publiées ces derniers mois depuis l'ère des restrictions (1) ont fait évoquer le rôle du foie dans le métabolisme du carotène et se demander si l'étude du rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ peut servir de test fonctionnel hépatique ; un rapport élevé [les deux facteurs étant calculés en γ (2)] impliquant le défaut de transformation du carotène en vitamine A au niveau du foie et la carotinodermie témoignant ainsi d'une insuffisance hépatique.

Nous voudrions, aujourd'hui, interpréter les résultats obtenus chez 250 sujets et vérifier si l'on est habilité à pouvoir envisager le taux du carotène sanguin et le rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ comme de véritables tests utilisables en clinique.

Les sujets examinés (3) ressortissent à trois groupes : 44 donneurs de sang (4) étudiés au cours du premier semestre 1941, hiver des choux et des rutabagas, où la sous-alimentation fut particulièrement sévère ; 188 sujets, témoins normaux pris dans la population civile de Paris au cours des trois premiers trimestres 1942 (voy. tableau A); 17 hépatiques dont l'insuffisance fonctionnelle du foie apparaît indiscutable cliniquement et biologiquement, et dont on retrouvera le détail des observations dans un mémoire de l'un de nous (5).

Le tableau B indique les fréquences groupées de ces sujets selon les taux trouvés.

	VITAMINE A EN γ POUR 100 CC. DE PLASMA				CAROTÈNE EN γ POUR 100 CC. DE PLASMA		
SUJETS	Carence < de 13 γ.	Subcarence 13 à 23 γ.	Subnormal 23 à 33 γ.	Normal > 33 γ.	Moins de 70 γ.	70 à 100 γ normal.	Plus de 100 γ.
1941 : 44 témoins..	20,6 p. 100.	34 p. 100.	31,8 p. 100.	13,6 p. 100.	61,35 p. 100.	25 p. 100.	13,65 p. 100.
1942 : 188 témoins.	11,7 —	26,5 —	30,32 —	31,92 —	53,22 —	19,89 —	26,89 —
17 hépatiques.....	52,96 —	35,28 —	11,76 —		82,36 —	5,88 —	11,76 —

Tableau B.

(1) Voy. l'article très documenté de M. Duvoir, J. Lereboullet, J. Poumeau-Delille et L. Durupt, La carotinémie (*Paris médical*, 30 octobre 1942, p. 325).

(2) Si la vitamine A est calculée non en γ, mais en unités internationales à raison de 3 unités internationales pour 1 γ, le rapport se trouve alors inversé ; ce dernier mode de calcul du rapport a été fréqnemment a dopté dans les dernières publications françaises. Nous pensous qu'il est préférable de ne pas utiliser la cotation en U. I., de plus en plus délaissée du point de vue international.

(3) Les dosages ont été effectués sous la direction d'Y. Raoul chez des sujets à jeun depuis quinze heures, selon la technique de Raoul et Janot, méthode colorimétrique basée sur la réaction de Carr et Price permettant de doser simultanément caroténe et vitamine A (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1941, t. XXIII, p. 78).

(4) Pour les détails de cette enquête, voy. H. Gounelle et Y. Raoul (*C. R. Soc. de biol.*, 1941, t. CXXXV, p. 611).

(5) J. Marche, *Foie et avitaminoses*. Prix Gingeot 1943 de la Société médicale des hôpitaux de Paris, à paraître.

Teneurs en Carotène et Vitamine A de 188 témoins 1942 en γ pour 100 cc. plasma

CAROTÈNE	Vitamine A.	CAROTÈNE	Vitamine A.	CAROTÈNE	Vitamine A.	CAROTÈNE	Vitamine A.	CAROTÈNE	Vitamine A.	CAROTÈNE	Vitamine A.
65,6	44	120,5	23	31	13	18,4	5,6	62	27,6	65,6	28
49	26,3	187,4	44	54,7	32,3	23	24,3	72	19	40,5	12,3
42	25,6	20,8	50,3	23,4	20	79,5	61	96	41	30,7	2,3
58,4	10	104	28	30,8	21,3	44,4	17,3	87,7	40	54,5	30,3
48	32,3	41	26	24,3	28	95,3	18	41	36,3	94,8	41,6
18	30,6	60	38	50	38,6	84,9	28	16,4	12,6	14	18
60	44	18	28,3	47,5	7,6	50	22	50	20	53,8	30,3
70	27,3	81,4	21,6	107	38	20,8	15,3	76	31	198	63
20,8	24,3	32	22	98	24	26,8	24,3	89,3	7,3	62,8	55
111,3	40,3	85,7	21	10	16	40	14,3	66,8	22	142,5	41,6
150,7	23	136,4	34	30	16	43,7	9,3	27	7	39,5	24,3
174,4	41,3	114,8	36	10,2	16,6	82,8	29,6	31	17,6	62,7	28,3
86,4	52	27,5	23,6	41	23,6	38	23	90	30	65,8	14,6
53,6	11,3	38	11,3	74,9	37	54,8	25,3	78	24,6	34,4	26,6
34,4	46	55,5	24,3	134,4	68,3	83,7	18	64,4	25,3	83,6	34,6
115,2	33,3	160	28,5	84	42,3	114,5	21,5	50,8	49,3	68,5	99
38,7	42	112,8	54	54,4	15,6	61,2	18,6	177,2	38	168	32
187,2	33,3	118,4	29	58	17,3	84,4	19,3	64	29,3	77,7	21,6
80	21,6	135,6	42	102,2	26,3	54,8	37,6	166,3	28,6	81,2	41,3
66,8	28,3	179,2	37,3	28	3,3	61,2	5,6	59,2	11,6	172,8	38,3
50,8	8,3	63,4	10	106,4	23	65,6	17,3	150	23,3	94	17,3
				166	23	153,8	32,3	28,5	20	93,7	30,3
94,2	40,3	84,4	21,6	133,3	35	80,8	25,6	62,8	29	200	64,6
107	46,3	109,2	33,3	51,2	11	42,8	20	42,7	17,3	108	28
49,3	17	56,4	20,6	72,8	34	57	43	46,7	25	72	23,6
84	39	45,8	40,6	95,6	34	111,2	40,6	100,8	62	144,4	53,6
132,8	44	86,4	36,3	96,4	46,6	112	42	64,4	25	136,4	42
135,6	36	90	23,6	106,4	42	106,8	44,6	237,5	40,6	163,3	19,6
80	35,4	150	134	129,2	24,6	72	27,3	112	22,3	197,2	28,6
184,8	56,6	134,3	41	88,4	18	118	16,3	124,8	26,3	150,5	35,6
114	20	110	38	76	26,3	138	28,6	108,4	19	52,8	11
64	41	112	15,3	226,4	37	107,2	18,6				
17 Hépatiques											
41,2	12	28,4	11,6	16,4	13	40	3,3	91,2	10,9	24,6	13,3
21,5	19	44	7,7	15,6	7,3	209	23,3	23,6	23,2	30	5,8
52,8	19,3	106	7,3	47,5	28	36,5	14,3	48,5	22,2		

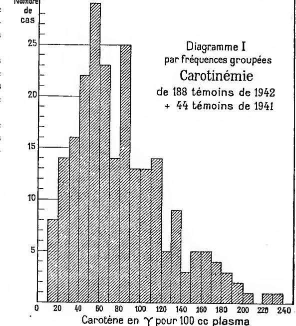
Tableau A.

1° **Vitamine A.** — *Témoins.* — Il apparaît ainsi qu'en ce qui concerne la vitamine A la carence est plus sévère en 1941, 54 p. 100 des cas, dont 20 p. 100 au-dessous de 13 γ, qu'en 1942 : 38 p. 100 des cas, dont 11 p. 100 au-dessous de 13 γ, ce qui correspond bien aux données des enquêtes alimentaires.

Hépatiques. — La carence est habituelle, 82 p. 100 des cas, dont 53 p. 100 au-dessous de 13 γ, dans l'insuffisance hépatique, et cela confirme les constatations françaises antérieures de MM. Chevallier, Olmer et Vague, et de MM. Fiessinger et Torrès.

2° **Carotène.** — *Témoins.* — On se rend compte qu'en 1941, comme en 1942, plus de la moitié des adultes parisiens, bien que soumis à une alimentation riche en carotène (légumes), possèdent une carotinémie inférieure à 70 γ pour 100 centimètres cubes de plasma, soit 61 p. 100 en 1941 et 53 p. 100 en 1942.

Le diagramme I fait ressortir avec évidence que les plus grandes fréquences dans les conditions actuelles de l'alimentation se situent de 20 à 120 γ et notamment entre 40 et 70 γ, ce qui donne à penser que le taux normal du carotène sanguin peut être sensiblement inférieur aux valeurs théoriquement admises de 70 à 100 γ. Ces constatations accusent d'autant plus le relief des hypercarotinémies. Rappelons que, dans un travail récent, MM. Bertin, Boulanger et Huriez (1) relevaient pour 10 témoins lillois le taux moyen de 13,9 γ.



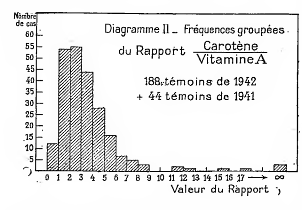
(1) *Société de dermato-syphiligraphie*, 8 juillet 1943.

Hépatiques. — Au cours de l'insuffisance hépatique, dans 82 p. 100 des cas la carotinémie a été inférieure à 70 γ ; ces taux bas sont donc incontestablement plus fréquents que chez les témoins ; le fait est d'autant plus significatif que la plupart de ces hépatiques consommaient un régime lacto-végétarien d'hôpital particulièrement riche en carotène.

Si l'on recherche les carotinémies inférieures à 40 γ, il s'en trouve, parmi les témoins en 1941 : 7 sur 44, soit 15,8 p. 100 ; en 1942, 40 sur 188, soit 21,2 p. 100, et chez les hépatiques, 8 sur 17, soit 47 p. 100.

Ainsi, contrairement à l'opinion souvent émise que l'insuffisance fonctionnelle du foie crée une hypercarotinémie et une hypovitaminémie, l'insuffisance hépatique s'est accompagnée chez nos malades d'un abaissement simultané de la carotinémie comme de la vitaminémie.

3° Rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$. — *Témoins.* — La valeur communément assignée au rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ avec des taux respectifs considérés comme normaux de carotène et de vitamine A de 70 et 30 γ, se situe entre 2 et 2 1/2. Le diagramme II représente par fréquences groupées les



valeurs du rapport que nous avons trouvées ; on se rend compte que le rapport s'étire dans des limites beaucoup plus larges que celles théoriquement prévues de 2 à 2,5, puisque, pour nos témoins de 1941 et 1942, il s'étire entre 1 et 6, et parfois plus.

Chez ces témoins, rien n'autorise à suspecter un trouble hépatique ou à considérer comme pathologique les rapports élevés. Sans doute, et cela est logique, le rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ est d'autant plus haut que la vitaminémie est plus basse : ainsi, chez les transfuseurs de 1941, les neuf sujets possédant moins de 13 γ de vitamine A présentent un rapport supérieur à 4. Mais il ne faut pas penser qu'une vitaminémie basse implique forcément un rapport élevé, car la baisse fréquemment concomitante du carotène a pour conséquence de laisser le rapport à une valeur normale.

Hépatiques. — L'insuffisance hépatique comporte le plus souvent un rapport normal et, si l'on y peut noter des rapports élevés, il faut y voir, tout comme chez le sujet normal, la simple incidence d'une hypovitaminémie, mais rien de plus.

D'ailleurs, comparons la proportion des rapports compris entre 1 et 4 chez nos trois groupes de sujets : les proportions sont pratiquement équivalentes : 65,9 p. 100 chez nos témoins de 1941, 64,4 p. 100 pour ceux de 1942, et 64,7 p. 100 chez les insuffisants hépatiques.

La recherche du rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ ne présente donc aucun intérêt pour étudier l'insuffisance fonctionnelle du foie.

Conclusions. — *De cette étude, portant sur 250 sujets, il ressort :*

1° Chez les sujets normaux, dans les conditions alimentaires de 1941-1942, les plus grandes fréquences des carotinémies sont comprises entre 20 et 120 γ pour 100 cc. de plasma avec maxima entre 40 et 70 γ. Le rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ les deux facteurs étant évalués en γ, s'écarte sensiblement du taux théoriquement admis de 2 à 2 1/2 et s'étire entre des limites plus larges de 1 à 6 ;

2° Au cours de l'insuffisance hépatique, si l'hypovitaminémie est habituelle, elle ne se trouve pas forcément accompagnée d'un taux élevé ou supra-normal de carotène et l'hypocarotinémie est fréquente. En conséquence, la détermination du rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$, du fait de l'abaissement simultané de ses deux facteurs, ne change guère et ne peut donner d'indication particulière dans l'insuffisance hépatique.

(Travail du Centre de recherches de l'hôpital Foch, avec l'appui financier de l'Institut national d'hygiène.)

SENSIBILITÉS COMPARÉES DES ÉPREUVES DE MANTOUX ET DE PIRQUET DANS LA RECHERCHE DE L'ALLERGIE CUTANÉE CHEZ LES ÉCOLIERS

PAR

A. CAYLA et A.-C. MACLOUF

A la séance scientifique du Conseil de direction de l'Union internationale contre la tuberculose (11 juillet 1935), Madsen fit un plaidoyer en faveur de l'utilisation exclusive de l'intradermo-réaction dans la recherche de l'allergie cutanée chez les sujets spontanément infectés. Les essais du Dr Helsted de Ronne démontreraient péremptoirement le bien-fondé de cette assertion. L'expérience porte sur 549 adolescents et jeunes adultes allergiques. Ces sujets furent soumis à une série d'épreuves successives :

42 p. 100 réagirent positivement au Pirquet ; 53 p. 100 réagirent positivement au Mantoux à 1/100 de milligramme ; 65 p. 100 réagirent positivement au Pirquet pratiqué avec une tuberculine trois fois plus forte que la tuberculine étalon ; 80 p. 100 réagirent positivement au Mantoux à 1/10 de milligramme ; 100 p. 100 réagirent positivement au Mantoux à 1 milligramme.

« Des constatations identiques basées sur une expérimentation très vastes ont été faites en Angleterre (D'Arcy Hart), aux États-Unis, en Allemagne, en Suède. Il ressort de ce qui précède que, pour les essais portant sur des grands nombres, l'épreuve de Pirquet n'est pas à recommander » (Madsen). Reiss, Smith et Hill avaient rapporté autrefois des faits similaires. Lyle Cummins affirme « avoir constaté les mêmes différences que Madsen en faveur de l'intradermo-réaction en dilutions progressives. »

La question est d'importance. En somme, on serait presque tenté de croire que toute statistique qui repose uniquement sur la cuti-réaction est entachée d'erreur et ne peut fournir qu'une caricature de la réalité. On devine toutes les conséquences possibles de cette insuffisance technique. Non seulement les statistiques épidémiologiques seraient faussées, mais encore la signification du virage de la réaction cutanée à la tuberculine pourrait être fortement discutée. Dans un nombre respectable de cas, le virage de la cuti-réaction correspondrait non pas au passage du négatif au positif, mais tout simplement à une augmentation du degré de la sensibilité cutanée, autrement dit : à une modification du seuil allergique.

Grande est l'importance pratique et doctrinale de cette question. Aussi, avons-nous pensé qu'il n'était pas sans intérêt de faire un sondage dans cette direction.

***

Notre travail a porté sur les sujets fréquentant les écoles publiques de Neuilly-sur-Seine.

Une technique identique fut appliquée dans tous les établissements.

Nous avons pu faire des intradermo-réactions à trois cent deux écoliers des deux sexes. Ajoutons que seuls les sujets dont le *Pirquet était franchement négatif* ont été éprouvés par le Mantoux. Étaient systématiquement éliminés, ceux — peu nombreux, d'ailleurs — dont la réaction avait été douteuse lors de la double cuti-réaction préalable (1).

La technique utilisée fut la suivante : injection de 1/10 de centimètre cube de la dilution à 1/10 de tuberculine brute dans du sérum physiologique à 8 p. 1 000, soit 1 centigramme de tuberculine.

D'emblée, après tout Pirquet *franchement négatif*, nous avons fait l'épreuve du Mantoux à 1 centigramme. Lecture soit le troisième, soit le quatrième jour après l'injection intradermique (méthode de M. Troisier).

Nous n'avons pas cru devoir suivre la technique classique d'après laquelle, après tout Pirquet négatif, l'épreuve de Mantoux ne doit être utilisée qu'à doses progressivement croissantes et, finalement, fortes. On sait que la plupart des auteurs pratiquent une série d'intradermo-réactions : 1/10 de milligramme ; 1/2 milligramme ; 1 milligramme ; 1,1/2 milligramme; 2 milligrammes ; 5 milligrammes ; 7 milligrammes ; 1 centigramme.

La répétition des épreuves n'est pas acceptée facilement par les sujets d'expérience. Et les difficultés se multiplient notablement lorsqu'il s'agit d'un milieu scolaire.

Nous n'avons jamais observé le moindre incident. Il est rare, lorsqu'on procède autrement, de pouvoir faire accepter aux mêmes sujets toute la gamme des épreuves tuberculiniques.

302 sujets des deux sexes reçurent l'intradermo-réaction à 1 centigramme.

La répartition par année d'âge fut la suivante :
5 sujets âgés de 6 ans : 5 réponses —.
20 sujets âgés de 7 ans : 19 réponses — ; 1 réponse +.
36 sujets âgés de 8 ans : 35 réponses — ; 1 réponse +.
37 sujets âgés de 9 ans : 37 réponses —.
32 sujets âgés de 10 ans : 31 réponses — ; 1 réponse +.
31 sujets âgés de 11 ans : 31 réponses —.
36 sujets âgés de 12 ans : 34 réponses — ; 2 réponses +.
56 sujets âgés de 13 ans : 56 réponses —.
27 sujets âgés de 14 ans : 27 réponses —.
15 sujets âgés de 15 ans : 15 réponses —.
7 sujets âgés de 16 ans : 6 réponses — ; 1 réponse +.

***

En résumé, 302 sujets âgés de six ans à seize ans furent éprouvés (après Pirquet franchement négatif) par l'intradermo-réaction à 1 centigramme. Sur ce nombre, six seulement présentèrent une réponse nettement positive, caractérisée par une induration nettement palpable d'un diamètre égal ou supérieur à 1 centimètre, soit dans moins de 2 p. 100 des cas.

Ce pourcentage est nettement inférieur à celui que l'on retrouve chez les adultes et les vieillards, où la proportion des sujets « récupérés » est assez grande et oscille en général autour de 10 p. 100. La réactivité cutanée à la tuberculine atteindrait-elle un plafond chez les enfants pour décroître au fur et à mesure que les sujets avancent en âge ? Est-ce dû au fait que les enfants positifs représentent, en somme, les sujets dont l'infection est forcément récente par suite même de leur âge ?

La courbe de l'allergie tuberculinique est encore à faire dans l'espèce humaine. Il n'est pas interdit de penser, par analogie, que les intéressantes observations de Boquet et Bretey sur le terrain expérimental peuvent être transposées à l'homme. Le développement de l'allergie chez le cobaye (Bacilles souche Trudeau ou B. C. G.) suit d'abord une marche progressivement et rapidement croissante, atteint un summum, puis décroît régulièrement et lentement pour aboutir finalement à l'extinction cutanée totale même après des sollicitations dermiques de plus en plus vigoureuses (1 centigramme de tuberculine brute). L'animal est, bien entendu, protégé contre toute réinfection pendant la durée de l'expérience.

Nos enfants semblent être au moment où la sensibilité à la tuberculine est la plus forte et par conséquent décelable par l'épreuve la moins sensible (cuti-réaction).

D'autre part, il est évident que la plupart des sujets non réagissants ont pu avoir échappé à la contamination. Il est, en effet, logique de penser qu'un enfant anergique a plus de chances d'être authentiquement vierge que l'adulte ou le vieillard.

Signalons toutefois que les conclusions de Welles et Smith, Aronson, McPhedran et Opie, Canetti et Lacaze ne cadrent guère avec les nôtres. D'après leurs statistiques, la sensibilité cutanée à la tuberculine serait (pour

(1) Deux scarifications de 1 centimètre chacune furent faites au niveau de la région deltoïdienne au travers de deux gouttes de tuberculine brute de l'Institut Pasteur de Paris. Pratiquement la scarification témoin — telle qu'elle est faite ordinairement — est inutile. Nous ferons remarquer que seule la scarification au travers d'une goutte de bouillon glycériné concentré peut avoir quelque valeur comme témoin. A notre sens, il est beaucoup plus utile d'imprégner les deux scarifications de tuberculine brute. Notre manière de travailler réduit les causes d'erreur, et la réponse négative garde toute sa valeur et ne saurait être suspectée.

les sujets de moins de quarante ans) d'autant plus faible que le sujet est plus jeune. La sensibilité maxima se situerait entre quarante et cinquante ans. Puis, pour les décades ultérieures, on noterait de nouveau un infléchissement.

Ces résultats divergents ne peuvent actuellement trouver une explication catégorique. Il est toujours périlleux d'établir un parallélisme absolu lorsque la technique mise en œuvre n'est pas identique. Les auteurs précités n'ont pas utilisé l'épreuve de Pirquet, mais ont recherché par la méthode de Mantoux la plus petite dose (c'est-à-dire la dilution la plus grande) capable de donner une réponse positive chez un sujet donné.

***

Une conclusion d'ensemble se dégage de nos recherches : la cuti-réaction avec la tuberculine brute de l'Institut Pasteur de Paris est suffisante lorsqu'il s'agit d'épreuves pratiquées sur un grand nombre d'enfants. La méthode est simple, suffisante dans l'immense majorité des cas. C'est incontestablement le procédé de choix pour mettre en évidence l'allergie tuberculinique chez les écoliers et surtout pour dépister le moment du virage qui doit toujours être considéré comme un moment d'alerte. En définitive, nous ne pouvons souscrire aux conclusions péremptoires des auteurs scandinaves d'après lesquelles « l'épreuve de Pirquet n'est pas à recommander » (Madsen).

Bibliographie.

JOSEPH ARONSON, Further studies on the incidence of tuberculous infection in some rural communities of the South (*American Review of Tuberculosis*, 28, 1933 pages,617-636).

ALFRED BOQUET, Hypersensibilité et immunité, vol. *Tuberculose*, chap. VIII, *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 2e édition, 1942.

BOQUET et BRELEY, Développement et évolution de la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1934, t. 52, p. 252-276.

G. CANETTI et H. LACAZE, Données nouvelles sur l'évolution et la signification de l'allergie tuberculinique (*Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1940, t. LXV, page 435).

LYLE CUMMINS, Discussion de la communication de Madsen et Holm (*Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, octobre 1935, page 431).

MADSEN and HOLM, Tuberculine standardisation and tuberculine tests (*Scientific Meeting of the council*, July 11th; *Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, octobre 1935).

MADSEN, HOLM and JENSEN, Studies on the epidemiology of tuberculosis in Denmark (*Acta tuberculosea Scandinavica*, supplementum VI, Copenhagen, 1942).

MAC PHEDRAN and OPIE, The Spread of tuberculosis in families (*American Journal of Hygiene*, t. XXII, 1936, pages 565-643).

O. REISS, The Mantoux reaction in children (*Arch. pediat.*, 1918, p. 714).

L. SMITH, Tuberculin skin reactions (*American Journal Diseases of child.*, 1929, page 1137).

WELLS and SMITH, The Epidemiology of tuberculosis in Kingston, Jamaica. A study of infection as indicated by the tuberculin test (*American Review of Tuberculosis*, t. XXXIV, 1936, pages 43-66).

(Travail de l'Institut national d'hygiène.)

ACTUALITES MÉDICALES

La paralysie générale chez les Noirs d'Afrique.

Selon GALLAIS, JOURNE et REVJAL, la paralysie générale existe chez les Noirs d'Afrique, mais, dans l'état actuel de nos connaissances, elle reste encore très rare. Les quelques observations déjà publiées et celles que rapportent les auteurs concernent surtout des Noirs transplantés ou évolués, tandis que l'autochtone vivant dans la brousse y échappe. (*Méd. tropicale*, 3e année, no 1, p. 3, janvier-février 1943.)

M. DÉROT.

Le bilan pathologique de la syphilis.

Selon TOURAINE (*La Prophylaxie antivénérienne*, 13e année, no 12, p. 400, décembre 1941), il y a actuellement en France 4 à 6 millions de syphilitiques et il se produit chaque année 80 000 à 85 000 contaminations. La syphilis produit chaque année 50 000 à 60 000 décès par syphilis acquise avec lésions directes des grands organes ; 20 000 à 25 000 décès par syphilis acquise et lésions indirectes ; 20 000 à 35 000 décès par syphilis congénitale. Il faut joindre à cela 60 000 à 70 000 avortements. L'auteur fait ensuite une étude statistique extrêmement documentée des différentes manifestations cutanées et viscérales de la syphilis.

M. DÉROT.

L'influence du système nerveux végétatif sur l'électrocardiogramme.

Indépendamment de l'existence d'altérations électrocardiographiques passagères qui simulent des altérations myocardiques et que l'on peut voir disparaître rapidement et complètement après une injection d'ergotamine, il existe des modifications des tracés électriques qui sont en rapport avec des fluctuations de l'équilibre neuro-végétatif. O. NORDENFELT (*Nordisk Medicin*, 14 février 1942, XIII, no 7, p. 493) a fait des tracés en série, d'une part après administration d'ergotamine chez des sujets au cœur sain mais présentant des troubles circulatoires orthostatiques, et d'autre part chez des sujets normaux après administration de nitrite d'amyle. Sous l'influence de l'inhibition du vague, le cœur, dans un état parasympathicotonique, donne, sur les tracés, les modifications suivantes : diminution d'amplitude des ondes P ; l'espace ST dépasse fréquemment très légèrement la ligne iso-électrique ; les ondes T sont plus amples.

Sous l'action des nerfs accélérateurs, et le cœur étant dans un état sympathicotonique, on observe une élévation anormale des ondes P en D_{II} et en D_{III}, un abaissement fréquent de ST au-dessous de la ligne iso-électrique et une diminution de hauteur des ondes T, qui peuvent devenir diphasiques ou négatives, éventuellement dans toutes les dérivations.

Ces différentes modifications électrocardiographiques provoquées par la prédominance de l'un ou l'autre des deux systèmes neuro-végétatifs ne traduisent vraisemblablement l'existence d'aucune atteinte pathologique cardiaque, mais objectivent seulement les changements dans le mode de travail du cœur. On peut donc bien les considérer comme des modifications électrocardiographiques fonctionnelles. Les altérations d'ordre sympatique, plus particulièrement, apportent une difficulté supplémentaire à l'interprétation des tracés, du fait de leur grande analogie avec celles que l'on observe au cours des altérations organiques du cœur. L'injection intraveineuse ou sous-cutanée de 0mgr,5 d'ergotamine, en normalisant complètement l'électrocardiogramme, apporte un élément de diagnostic de premier ordre.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant: Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 10-44. — Dépôt légal no 122, 4e trimestre 1944. 855. — No d'autorisation 86. — C. O. L. 31 - 1631

LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE
ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

PAR
C. ALBAHARY
Chef de clinique médicale à la Faculté.

En 1929, le hasard servit Fleming en lui permettant d'observer l'action inhibitrice du *Penicillium notatum*, moisissure analogue à celle du fromage, sur un certain nombre de germes Gram positifs d'un milieu de culture. Irrigant des plaies avec un bouillon du même type, il reconnut qu'il ne déterminait aucune infection, ni aucune altération leucocytaire ; mais il ne put tirer de cette grande découverte le parti mérité, tant s'avérait difficile la purification de la portion active du champignon.

Dans les années suivantes, d'autres produits antibactériens de nature voisine furent l'objet des études tant de Fleming que de toute l'école d'Oxford, sous l'impulsion de Florey, Chain, Heatley, Jennings, etc., dont, en particulier, la *lysozyme*. Dubos, en 1939, isolait la *gramicidine* du *Bacillus brevis*. Ce n'est qu'en 1940 que Heatley et Chain arrivaient à purifier et doser une pénicilline pour faire connaître quelques mois plus tard les premiers résultats de l'expérimentation humaine en même temps que Dawson en Amérique. Depuis cette époque, de multiples travaux se sont succédé en pays anglo-saxons. A l'Institut Pasteur de Paris, ce sont surtout Tréfouel, Nitti et Bovet qui se sont attachés à ces mêmes problèmes.

***

Sans vouloir nous attarder ici à la technique d'extraction de la pénicilline des cultures du *Penicillium notatum*, technique compliquée et délicate qui aboutit à l'obtention d'une poudre labile et très hygroscopique, donc de conservation difficile et d'un prix de revient encore élevé, nous ne nous arrêterons pas davantage sur sa nature chimique bien incertaine.

Son sel sodique le plus communément employé est véritablement très instable : il s'altère à l'humidité, à l'air, au contact des agents oxydants, d'alcalis, d'alcool, de nombreux métaux. De plus, la chaleur le détruit, aussi doit-on conserver la poudre au frigidaire et la dissoudre peu de temps avant l'emploi. Elle est de couleur brune, ou jaune ; les produits les moins colorés semblent les plus purs.

Son sel calcique paraît beaucoup plus stable. Il suffit de le maintenir au sec et à l'obscurité en ampoules scellées. Il ne paraît guère plus irritant que l'autre, quelle que soit la voie d'injection préconisée. Il est vraisemblable que, dans l'avenir, d'autres sels soient expérimentés, sels plus complexes, sels organiques dont le maniement serait moins délicat.

Les premiers échantillons utilisés comportaient 40 à 50 unités au milligramme, sachant que l'unité Oxford est représentée par la quantité minima de pénicilline capable d'empêcher le développement du staphylocoque doré dans 50 centimètres cubes de bouillon de culture. Depuis, on a pu préparer de la pénicilline titrant de 700 à 1 000 unités au milligramme. Ces dosages s'effectuent par la méthode d'Oxford décrite par Abraham et en Amérique par la méthode d'Heilman, qui en est très voisine. Étant donnée la grande labilité du produit, il est recommandé de vérifier de temps en temps si son activité réelle ne s'écarte pas trop de son pouvoir primitivement déterminé. Par contre, il ne semble pas nécessaire de doser la substance dans le sang des malades en traitement. Herrell estime, en effet, qu'en retrouver par nos méthodes actuelles de dosage, encore très imparfaites, prouve qu'il en existe en circulation plus qu'il n'est nécessaire (1).

Modes d'administration. — La pénicilline administrée par la bouche est détruite dans l'estomac ; par contre, toutes les voies parentérales sont utilisables, sans parler de l'application locale directe sur la région malade.

1° *Pour ce type d'application locale*, on utilisera une solution à 100 unités au centimètre cube, qu'il s'agisse d'irriguer une plaie infectée ou d'un bain d'œil. Le sel calcique est le plus propice, puisqu'il est le plus stable. Certains auteurs estiment que ce mode d'emploi est peu à retenir du fait que d'autres produits peuvent être utilisés dont l'efficacité n'est pas moindre. Par contre, Florey et Williams estiment avoir obtenu des succès incontestables avec des doses très modérées du produit dans un grand nombre de plaies infectées des mains, au point de réduire notablement l'incapacité temporaire des sujets en cause (2). A l'heure actuelle, les médecins américains l'utilisent très fréquemment chez les blessés de guerre et dans certaines brûlures.

2° Les *injections sous-cutanées* comporteront, en principe, 10 000 à 20 000 unités de pénicilline dans 5 à 10 centimètres cubes de sérum chloruré isotonique. Elles sont particulièrement indiquées à l'endroit même ou à la périphérie du gîte microbien, chaque fois qu'il est accessible, notamment au voisinage des furoncles et anthrax. Dans certains types de kératites et de conjonctivites, dans les orgelets, Dubois (3) a utilisé avec succès l'injection palpébrale ou la voie sous-conjonctivale en ajoutant au besoin un peu de novocaïne à 2 p. 100 à la solution pour éviter des phénomènes d'irritation.

Le *goutte-à-goutte sous-cutané* a parfois été préconisé aux U. S. A. dans les infections générales, pour suppléer aux perfusions veineuses dans un but de commodité. Mais cette technique, aboutissant à une concentration sanguine du produit moitié moindre à doses égales, ne peut être conseillée que dans certaines affections comme la gonococcie et non les staphylococcémies.

3° La *voie intramusculaire* est, par contre, beaucoup plus en faveur. Bon nombre de médecins américains la préfèrent même dans tous les cas à la voie veineuse, non seulement pour sa simplicité, mais aussi parce que la pénicilline ainsi administrée s'élimine moins rapidement, ce qui, en définitive, permet de se contenter des plus petites doses. D'autres, comme Herrell, la réservent, au contraire, aux impossibilités de la voie veineuse, en particulier chez le jeune enfant. En tout cas, les mêmes concentrations que pour les injections sous-cutanées sont de mise : 10 000 à 20 000 unités Oxford, pour 5 à 10 centimètres cubes de sérum physiologique ; mais on peut parfaitement et sans danger en utiliser de bien supérieures à 5 000, et même 10 000 unités au centimètre cube, lorsqu'on doit avoir recours à de fortes doses.

Par voie intraveineuse, on peut administrer des solutions assez concentrées de 10 000 unités par exemple au centimètre cube sans précautions spéciales, mais cette technique offre le désavantage de nécessiter des injections renouvelées toutes les trois heures au minimum, puisque après deux heures le sang ne contient pratiquement plus de pénicilline.

La *perfusion lente* offre donc un intérêt indubitable qui justifie sa vulgarisation, d'autant qu'elle permet de

(1) W.-E. HERRELL, L'application clinique de la pénicilline (*J. A. M. A.*, 124, 10, 4 mars 1944, 622).

(2) FLOREY et WILLIAMS, Infections des mains traitées par la pénicilline (*Lancet*, 1, 15 janvier 1944, 73-106).

(3) DUBOIS, *Société d'ophtalmologie*, 19 mars 1944.

se limiter à des doses moindres que toutes les autres voies pour un résultat superposable. En moyenne, on administrera 20 000 unités par litre de sérum physiologique chloruré ou de sérum dextrosé à 5 p. 100. Il y a intérêt à laisser passer 100 à 200 centimètres cubes assez rapidement, pour ralentir ensuite le débit à XXX ou XL gouttes à la minute. Habituellement, la dose utile suivant ce mode est de 40 000 à 60 000 unités par jour. On a toute latitude d'entreprendre la cure à des concentrations bien supérieures (200 000 unités au litre), si l'on veut frapper fort sans injecter une trop grande masse liquidienne.

5° La *voie rachidienne* paraît d'autant plus indiquée au cours des méningites que, chez le sujet sain, la pénicilline injectée dans les veines n'est pas retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien [Rammelkamp et Keefer, Nichols et Herrell, Pilcher et Meacham (1)]. Cela ne signifie pas qu'il en soit de même chez les malades. De toutes façons, il paraît prudent d'y associer malgré tout la voie veineuse, sans que cela soit indispensable. 5 000 à 10 000 unités de pénicilline sont une dose moyenne à injecter dans le liquide céphalo-rachidien.

6° D'autres voies d'administration tirent leur intérêt des cas particuliers auxquels elles s'adressent, la *voie pleurale* dans les pleurésies, *articulaire* dans les arthrites suppurées. La pénicilline pénétrant dans une cavité close a l'intérêt de s'éliminer beaucoup plus lentement. Même la voie *per-sternale* a été employée.

Absorption et élimination de la pénicilline. — Lorsque le produit est administré par voie veineuse, au bout d'un quart d'heure, 75 p. 100 de la dose quittent le sang, et 90 p. 100 après une demi-heure; les 10 p. 100 restants y demeurent trois ou quatre heures au maximum. La voie intramusculaire donne un maximum d'imprégnation médicamenteuse au bout de trente minutes, taux qui se maintient encore à peu près autant avant de décroître lentement. Quant aux voies pleurale, articulaire, rachidienne, elles permettent une imprégnation beaucoup plus durable, puisqu'on peut encore retrouver du produit après vingt-quatre heures. Le sort de la substance est encore mal connu : elle doit passer par le foie, puis elle se détruit pour une part et pour l'autre s'élimine par les urines, dans lesquelles on peut la mettre en évidence (2).

Seuil d'efficacité. Concentration optima. — La concentration optima d'efficacité de la pénicilline est difficile à fixer. Le staphylocoque est sans doute le plus rebelle des microbes pénicillo-sensibles. Si l'on se base sur l'activité du produit *in vitro*, qui agit au un millionième, on est porté à croire qu'une très faible concentration sérique doit suffire sinon à lyser les germes, du moins à annuler leur virulence. On sait actuellement que l'administration de 100 000 unités de pénicilline en vingt-quatre heures aboutit à une concentration sanguine de 0,1 unité au litre, et que l'activité liminale antistaphylococcique doit comporter à peu près 0,15 unité Oxford (3). Mais il n'est peut-être pas indispensable de maintenir un taux précis de pénicillémie, par comparaison avec celui que l'on recherche quand on prescrit des sulfamides. Dans l'état actuel de nos connaissances, le mieux est de se laisser guider par le tableau clinique, en partant des chiffres de base que nous allons donner pour chaque microbe. Ceci posé, il va de soi que l'activité médicamenteuse variera suivant les cas considérés d'infection générale, diffuse ou localisée, de germes isolés ou multiples, de tissu intéressé, d'autant plus sensible qu'il est mieux vascularisé.

Doses moyennes de pénicilline à préconiser.

I. **Les affections à staphylocoques** sont parmi les plus intéressantes à traiter.

Dans les septicémies, il faut injecter 20 000 unités par voie intramusculaire toutes les quatre heures, ou 100 000 unités en perfusion veineuse, et cela pendant plusieurs jours. L'allure clinique, l'hémoculture dicteront les doses ultérieures. On a pu administrer un million d'unités en quelques jours sans aucun inconvénient, au contraire.

L'ostéomyélite chronique paraît nécessiter des doses au moins égales, car les infections chroniques sont en règle plus rebelles que les autres. Dans la plupart des observations rapportées, la guérison a demandé en outre le secours de la chirurgie.

Pour l'ostéomyélite aiguë, les abcès, 10 000 à 15 000 unités intramusculaires toutes les quatre heures pendant cinq à sept jours suffisent souvent.

Dans les pleurésies, arthrites, méningites, 20 000 unités par jour à renouveler quatre à six fois de suite, en injections locales, doivent venir à bout du germe.

II. **Affections à pneumocoques.** — *Dans les pneumonies aiguës*, on pourra administrer 10 000 unités Oxford toutes les quatre heures pendant moins de quarante-huit heures, pour autant qu'un état général grave paraisse mériter cette thérapeutique particulière.

Dans la *pleurésie purulente*, on injectera tous les deux jours directement dans la cavité pleurale 20 000 unités diluées dans 30 à 40 centimètres cubes de sérum physiologique. Il y aura généralement lieu de réitérer trois ou quatre fois.

Dans la méningite, les résultats sont souvent beaucoup moins favorables. Injecter encore 20 000 unités, mais dans 5 à 15 centimètres cubes de sérum, à deux ou trois reprises, dans le canal rachidien, en se basant sur l'état bactériologique du liquide.

III. **Affections à méningocoques.** — *Dans les septicémies*, prescrire 10 000 à 15 000 unités toutes les quatre heures en poursuivant les injections, mais à un rythme moindre pendant les deux premiers jours qui suivront la défervescence, par précaution.

Dans la méningite, administrer 20 000 unités intra-rachidiennes par jour, en une injection à renouveler trois fois de suite.

Dans les arthrites, enfin, employer 10 000 unités directement intra-articulaires, au même rythme.

IV. **Affections à gonocoques.** — L'uréthrite gonococcique récente et même les formes déjà plus anciennes, en particulier les formes sulfamido-résistantes (4), de même que les *arthrites*, bénéficient électivement du traitement pénicillique. Une dose globale de 100 000 unités sera souvent suffisante en injections intramusculaires renouvelées toutes les quatre heures dans le premier cas, intra-articulaires quotidiennes répétées quatre à six fois dans le second.

V. **Affections à streptocoques.** — Les *streptocoques hémolytiques* ne paraissent pas, à l'heure actuelle, justifier du traitement pénicillinique, en particulier du fait qu'elles cèdent ordinairement bien aux sulfamides.

Les *infections à streptocoques non hémolytiques*, le streptocoque viridans mis à part, ont, jusqu'à présent,

(1) PILCHER et MEACHAM, *J. A. M. A.*, 123, 9 octobre 1943, 330.
(2) RAMMELKAMP et KEEFER, *J. Clin. Inves.*, 22 mai 1943, 425.
(3) RAMMELKAMP et KEEFER, *J. Clin. Inves.*, 22 octobre 1943, 649.

(4) MAHONEY, FERGUSON, BUCCHOLTZ et VAN SLYKE, *Am. J. Syph. and Ven. Dis.*, 27, septembre 1943, 525. — FERGUSON et BUCHHOLTZ *J. A. M. A.*, 125, 1, 6 mai 1944, 22.

été trop peu étudiées de ce point de vue thérapeutique pour donner lieu à des conclusions valables.

Dans quelques observations, d'endocardite lente d'Osler à *streptocoque viridans*, Dawson et Hobby ont noté des améliorations sensibles qui se sont maintenues à plusieurs mois de là et même plus d'un an après dans un cas. Ces auteurs conseillent l'administration de 10 000 unités de pénicilline toutes les trois heures pendant cinq jours, à renouveler par la suite pendant deux autres périodes identiques. Herrell parle de doses moindres, et Bloomfield de plus fortes. Des doses énormes de 5, 10, 20 millions d'unités sont assez souvent demeurées vaines, et, sur 55 cas récemment colligés à un congrès américain, seules trois observations de survie de plus d'un an ont pu être rapportées. C'est assez dire toute la réserve avec laquelle il faut encore accueillir des résultats trop favorablement jugés.

VI. **Les associations microbiennes** (staphylocoques et streptocoques, par exemple) paraissent assez rebelles à la pénicilline et en nécessiter de grandes quantités, au même rythme que les infections isolées.

VII. McKnight signale avoir guéri une *gangrène gazeuse* chez une fillette de sept ans par une dose globale de 240 000 unités. Les cas analogues sont encore fort rares. Herrell et Nichols (1) ont observé de bons résultats dans quelques cas de phlegmons du plancher de la bouche.

VIII. Enfin, dans la **syphilis primaire,** Mahoney, l'un des premiers, a obtenu des résultats assez intéressants pour que cette étude thérapeutique soit l'objet de soins particuliers. Sous l'effet de grosses doses de l'ordre de 2 400 000 unités en cinq à huit jours, on peut voir disparaître, dès les premières heures, les tréponèmes du chancre d'inoculation, et régresser rapidement les lésions histologiques elles-mêmes après ou sans réaction passagère d'Herxheimer. Traité à la phase présérologique, le malade conserve ensuite un Bordet-Wassermann négatif, et, traité à la période sérologique, le Bordet-Wassermann se négative dans la majorité des cas. Mais on ne peut encore assurer que tous les tréponèmes aient été définitivement détruits, et que les sujets soient à l'abri de toute rechute ultérieure.

Les micro-organismes Gram négatifs sont certainement moins sensibles à la pénicilline que les autres. C'est là un argument contre l'emploi de doses trop faibles, qui peuvent théoriquement conduire les microbes à une sorte de mithridatisation. En pratique, il semble pourtant que ces doses, insuffisantes, par exemple, à négativer une hémoculture, font malgré tout perdre aux germes une grande partie de leur virulence.

Toxicité de la pénicilline. — Jusqu'à présent, elle paraît minime, hors de proportion avec celle de tous les produits chimiothérapiques. L'hémopoïèse en particulier n'est pas touchée. L'expérimentation l'a abondamment prouvé, ainsi que toutes les observations humaines rapportées. C'est un argument suffisant pour autoriser l'emploi de quantités élevées, mais cela ne veut pas dire qu'elles soient indispensables. Nous ignorons encore, nous l'avons dit, la concentration optima *in vivo* nécessaire à la neutralisation des microbes ; elle varie très certainement avec le germe en cause, probablement avec le tissu lésé, et peut-être avec le terrain. Nous ne savons d'ailleurs pas davantage si la pénicilline est simplement *bactériostatique* comme le croit Dubos, ce qui la rapprocherait des sulfamides, ou *bactéricide* selon l'opinion de Dawson et des chercheurs français. Quoi qu'il en soit, il est à noter que la concentration microbienne, la présence de pus ne modifient pas l'activité du produit.

Les seuls incidents relatés sont toujours bénins : petits frissons, céphalées, fébricule, urticaire. Les impuretés des premières substances utilisées doivent en être la raison principale. Les phénomènes douloureux accusés par certains malades à l'endroit des injections sont également rares et ne semblent que peu justifier l'adjonction de novocaïne. Quant aux troubles d'accumulation du produit, ils paraissent inexistants, étant données les grosses doses qu'on a pu voir injecter tout à fait impunément. Jusqu'à présent, enfin, aucun cas d'intolérance n'a été rapporté.

Pénicilline et sulfamides. — La pénicilline ne pouvait supplanter les sulfamides dans un certain nombre de leurs indications sans être l'objet, par scrupule, de cures combinées, notamment dans certaines infections sévères où l'on répugnait d'employer isolément une substance encore à l'étude. L'intérêt de cette association s'est révélé *in vitro* et *in vivo* sur la souris [expérience de Lara-Guitard (2)] et chez l'homme. Il doit s'agir d'une action synergique, chaque substance activant l'autre. Ce phénomène est assez net pour permettre d'utiliser de moindres quantités de pénicilline pour un cas donné et un résultat aussi satisfaisant : si l'on veut bien se rappeler la difficulté de préparation du produit, ce fait revêt donc une grande portée pratique. En bref, la cure mixte mérite d'être appliquée systématiquement et simultanément, le sulfamide associé dépendant *grosso modo* du germe en cause. Cette association doit permettre d'économiser un quart à un tiers de la dose de pénicilline employée isolément (3).

Conclusion. — La découverte de la pénicilline constitue donc une étape fondamentale de la thérapeutique moderne, qui ouvre la voie à de nouvelles études sur la biochimie antibactérienne. Ce produit est strictement atoxique aux doses utiles, et même à de bien plus considérables. Sa voie d'administration la plus recommandable est la perfusion veineuse lente ou la voie intramusculaire au rythme d'une injection toutes les trois ou quatre heures, morcelant la dose utile sur un laps de temps de deux, trois ou quatre jours dans la majorité des cas. Dans un certain nombre d'infections localisées, il y a intérêt à faire pénétrer la substance au centre même du foyer, en y joignant ou non l'imprégnation pénicillique générale selon un des modes indiqués ci-dessus. Nous avons donné les doses moyennes généralement suffisantes suivant les infections. Mais il serait erroné de s'y conformer trop strictement, car elles varient dans des limites assez larges suivant les sujets.

Il est possible que les études ultérieures en limitent l'emploi à un domaine plus étroit qu'aujourd'hui : mais c'est de sa large expérimentation clinique actuelle que naîtront des indications thérapeutiques plus restreintes et plus sélectionnées.

(1) Herrell et Nichols, *Am. J. Orth., Oral Surg.*, 30, 1/4 1-8.

(2) Lara-Guitard, *La Médecine coloniale*, 11, 1, mars 1944, 161-176.

(3) Nous avons observé récemment, avec MM. P. Harvier et J. Antonelli, une staphylococcie maligne de la face consécutive à un furoncle de l'aile du nez, que nous avons vu guérir par le traitement combiné pénicilline-sulfapyrimidine-rayons X. Cette guérison fut lente et non exempte de complications (foyers pleuro-pulmonaires, phlébites) ; l'hémoculture demeura longtemps positive. La dose globale de pénicilline administrée n'a pas dépassé 100 000 unités, et cela suivant un mode imparfait. C'est dire si l'association des sulfamides a eu, dans cette observation, une opportunité démonstrative.

SUR UN CAS D'ANASARQUE PAR COLITE ULCÉREUSE
ÉTUDE BIOLOGIQUE ET ANATOMIQUE

PAR

Jean MINET, Henri WAREMBOURG
et Marc LINQUETTE

Nous avons rapporté à la Société de médecine du Nord un cas d'anasarque à l'origine de laquelle de multiples facteurs pouvaient être invoqués. L'intérêt de cette observation, que nous avons pu suivre de bout en bout, est tel que nous croyons utile de la relater plus explicitement, en l'accompagnant de quelques commentaires.

Observation clinique. — S..., sujet russe, est envoyé au pavillon d'isolement de l'hôpital de la Charité, le 21 novembre 1942, parce qu'il est soupçonné de fièvre typhoïde. On apprend en effet que, depuis quinze jours, ce malade présente de la diarrhée et un état infectieux.

Or, si, dans les trois jours qui suivent son entrée, sa température montre de larges oscillations entre 37° et 39°,5, le reste de l'évolution se fera à température normale, voire même suivant une légère hypothermie entre 36° et 37°. La diarrhée persiste ; on ne la verra jamais cesser : le malade émet quatre à cinq selles par jour, qui ne contiennent pas de sang et se présentent sous forme de « crachats » pauvres en matières fécales, riches en glaires et en mucus.

Ce qui frappe surtout l'attention, c'est l'amaigrissement considérable du sujet, dont la face, le thorax et les bras sont véritablement décharnés et recouverts d'une peau sèche et écailleuse. Aux membres inférieurs, les masses musculaires ont pareillement fondu, mais l'amaigrissement est masqué aux jambes par un œdème blanc, mou et indolore qui, partant de la face dorsale des pieds, atteint les genoux, où les signes d'hydarthrose sont évidents. Dans l'abdomen déprimé, il n'y a pas de signes d'ascite. Bien que le malade ne s'en plaigne nullement, l'examen systématique montre les signes d'un épanchement abondant dans la plèvre droite.

Le reste de l'examen — et en particulier du système digestif et des glandes annexes — est strictement négatif.

Les bruits du cœur sont normaux. Le pouls, bien frappé, bat à 80 par minute. La tension artérielle, appréciée au Pachon, est de 10,5-7, indice 2. L'orthodiagramme donne une image cardio-vasculaire de contours normaux et aux dimensions habituelles.

La diurèse atteint à l'entrée 1l,500 par jour. Les urines sont fortement colorées : on n'y trouve ni sucre ni albumine.

L'interrogatoire, avec l'aide d'un interprète, peut être facilement conduit chez un malade parfaitement conscient, nullement somnolent, mais quelque peu indifférent. On apprend ainsi qu'il a déjà fait la fièvre typhoïde en 1920, ce qui, avec quelques épisodes grippaux, constitue le seul incident de son passé pathologique. Depuis un an, les hasards de la guerre et de la captivité lui ont infligé des fatigues physiques inhabituelles et un régime de restrictions alimentaires importantes et prolongées.

Le traitement comporte essentiellement une réalimentation déchlorurée aussi copieuse que possible. On y ajoute de l'acétate de désoxycorticostérone pour lutter contre l'asthénie et l'hypotension, qui paraissent particulièrement accusées.

Si la tension marque une légère réascension (max. 12), par contre les œdèmes et la diarrhée persistent. Contre celle-ci, divers traitements sont entrepris sans succès. Les œdèmes progressent. Le 1er décembre, un syndrome d'épanchement péritonéal fait son apparition. Le 15 décembre, on note un épanchement pleural gauche et, le 20, le malade meurt.

Étude biologique. — Pour essayer de poser un diagnostic, comme pour pratiquer une exploration aussi variée que possible des différents métabolismes, un certain nombre de recherches biochimiques sont pratiquées :

1° Dans les selles, la recherche des microbes et des parasites s'avère entièrement négative ;

2° Dans le sang, le séro-diagnostic au groupe des bacilles typhiques comme aux dysentériques est négatif ;

3° Les liquides des épanchements pleuraux et péritonéal montrent, en toute certitude, leur nature mécanique ;

4° Dans les urines n'existent ni albumine, ni cylindres, ni microbes ;

5° Les divers examens chimiques du sang donnent

Réserve alcaline	68
Glycémie	0,68
Chlore globulaire	1,24
— plasmatique	2,97
Rapport	0,42
Urée	0,23
Azote total	0,33
— résiduel	0,21
Albumines totales	53,40
Sérine	18,50
Globuline	34,9
Rapport	0,53

Étude anatomique. — L'autopsie du sujet ne montre macroscopiquement que des altérations portant sur le poumon et sur le gros intestin.

Abstraction faite des liquides d'épanchement, on trouve un infarctus pulmonaire sous-cortical, du volume d'une amande, situé sur le bord postéro-externe de la base du poumon droit.

Les lésions coliques débutent près de l'angle splénique et vont en s'accentuant jusqu'au rectum, donnant successivement une congestion de la muqueuse, puis une production d'exsudats fibrinoïdes de plus en plus abondants, et enfin des petites ulcérations, très peu profondes et de forme circulaire.

Cependant des prélèvements de chaque organe sont faits systématiquement, — les circonstances ne nous permettant malheureusement pas de prélever l'hypophyse, — et leur examen histologique est pratiqué, grâce à l'obligeance de M. le professeur agrégé Driessens. Nous ne rapporterons ici que l'étude des organes qui ont présenté quelques modifications pathologiques.

Intestin. — Quatre prélèvements examinés. Il s'agit d'un processus de colite subaiguë, et même en certains points aiguë, à évolution ulcéreuse, sans rapport particulier avec le système lymphoïde, d'aspect histologique banal.

Poumons. — Lésions d'infarctus typique.

Reins. — Congestion capillaire importante. Pelotons glomérulaires un peu sclérosés. Aucune trace d'infiltration inflammatoire.

Foie. — Œdème extrêmement marqué du parenchyme hépatique, disloquant l'architecture trabéculaire. Dégénérescence pigmentaire massive. Début de dégénérescence graisseuse.

Thyroïde. — Hyperplasie légère des vésicules colloïdes stigmatisant une transformation adénomateuse banale au début.

Surrénales. — 1° Au niveau du cortex, on note une hypoplasie manifeste du parenchyme glandulaire avec, en certains points, disparition complète de celui-ci et remplacement par un tissu celluleux lâche. Du point de vue cytologique, il faut signaler la rareté des inclusions lipoïdiques, qui, dans la presque totalité de la préparation, sont complètement absentes. En outre, un grand nombre d'éléments glandulaires présentent une surcharge pigmentaire brune, du type décrit par les classiques.

2° Au niveau de la médullaire, hypoplasie beaucoup moins marquée qu'au niveau du cortex.

Nous nous trouvions donc en présence d'une recto-colite non spécifique qui, évoluant sur un terrain multi-carencé, s'était accompagnée d'une anasarque généralisée et irréversible.

Nous basant sur une triple enquête clinique, biochimique et anatomique, nous pouvons éliminer formellement à l'origine de cet œdème une cause cardiaque et surtout rénale. C'est là un point de départ négatif, mais important, et qui n'est pas évident dans bon nombre d'observations analogues.

La recto-colite peut-elle entraîner un œdème généralisé, et par quel mécanisme ? Tel est le premier point qu'il nous faut envisager et discuter.

Les cas semblables sont rares. Moutier, en rapportant une observation à la Société de gastro-entérologie, la déclarait à l'époque unique dans la littérature médicale française et ne lui trouvait qu'un exemple comparable dans une observation de Schupbach, de Berne. Depuis, Warembourg, Houcke et Poiteau en signalaient un nouveau cas suivi d'autopsie (*Progrès médical*, 1942). Il est remarquable que ces observations et la nôtre présentent des tableaux cliniques et biologiques rigoureusement superposables.

Ce qui est surtout frappant, dans le syndrome biologique, c'est l'impressionnante diminution du taux des albumines totales et la chute de la sérum-albumine avec inversion du rapport sérine sur globuline. Pour expliquer ce fait, et devant l'impossibilité d'admettre une fuite de la sérine vers les espaces interstitiels, Moutier pense à une non-formation de la sérine. Quant à cette hyposérinémie, elle lui paraît due à un défaut d'absorption des amino-acides indispensables au niveau du grêle. Selon Moutier, ces cas de recto-colites avec hyposérinémie et œdème seraient donc, en fait, des entéro-colites.

Warembourg, Houcke et Poiteau, tout en reprenant cette argumentation, y ajoutent un fait nouveau : ils ont en effet constaté une stéatose hépatique considérable à l'autopsie de leur malade. Or notre observation permet de retrouver, quoique à un moindre degré, d'identiques lésions du parenchyme hépatique.

Ainsi, et indépendamment de tout trouble d'absorption du grêle, la destruction anatomique ou fonctionnelle du tissu hépatique suffit à expliquer la déficience de l'anabolisme de la sérine et, par là, l'œdème.

L'importance du facteur hépatique dans la production de certaines anasarques, depuis longtemps connue, a été tout récemment remise en lumière. Ce sont Chabrol, Sallet, Cachin et Tétrau (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 10 juillet 1942) qui, chez un malade ayant subi toute une série de mutilations gastro-intestinales et ayant succombé à une diarrhée incoercible et à une anasarque, trouvent à l'autopsie une dégénérescence graisseuse massive du foie. Ce sont encore Cachera, Barbier et Rouseaut (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 28 janvier 1943) qui rapportent l'observation longuement étudiée d'un malade dont l'hépatite était affirmée par des tests biologiques et chez qui une anasarque évoluait parallèlement à l'insuffisance cellulaire du foie et aux mouvements d'eau dans le plasma et le liquide interstitiel.

Quels sont, maintenant, les rapports entre l'hépatite et la recto-colite ? Parmi les hypothèses qu'on peut émettre à cet égard, celle qui fait de l'hépatite la conséquence d'une infection entéro-hépatique nous paraît la plus probable.

Dans notre observation, le syndrome biologique comporte, à côté de l'hypoprotidémie et de l'hyposérinémie déjà signalées, une hypoglycémie nette, une augmentation de l'azote total non protidique assez légère et une augmentation très marquée de l'azote résiduel. L'ensemble peut être attribué à l'insuffisance hépatique.

Mais on ne saurait oublier qu'on trouve là reproduit — dans ses éléments peut-être les plus caractéristiques — l'exact tableau biologique des œdèmes par carence alimentaire. Or il est hors de doute que notre malade est un carencé.

Ainsi l'hyposérinémie apparaît mieux encore expliquée : non seulement le foie est insuffisant à élaborer la sérine, mais encore les acides aminés nécessaires lui sont apportés en quantités insuffisantes.

Tout cela suppose qu'à n'en point douter l'hyposérinémie soit la cause efficiente de l'œdème. Certes, des observations cliniques nombreuses, plusieurs faits expérimentaux et la conception physiologique qui fait de la sérine le support essentiel de la pression osmotique du sérum sont autant d'arguments en ce sens.

Mais il s'en faut de beaucoup que la clinique justifie à tous les coups cette théorie. Des observations de Gounelle, de Coste, de Warembourg, Poiteau et Bizerte rapportent d'incontestables cas d'œdèmes de carence sans hyposérinémie. Inversement, l'hyposérinémie sans œdème n'est pas rare. Par exemple, chez trois hospitalisés, de même provenance que S..., nous avons trouvé une hypoprotidémie très marquée ; l'un d'entre eux présentait un petit hydrothorax, aucun n'avait la moindre trace d'œdème périphérique.

Pour ces cas, on est tenté d'admettre l'une ou l'autre des hypothèses suivantes : ou l'hyposérinémie n'est par l'agent unique ni même principal de l'œdème ; ou bien une lésion viscérale peut produire l'œdème et, de façon accessoire et non obligatoire, l'hypoprotidémie

N. Fiessinger, R. Tiffeneau, Panayatopoulos et Mlle Gysin ont déjà montré que l'affaissement de la sérine favorisait la diffusion du chlorure de sodium. Il y aurait ainsi une « connexion chloro-protidique dans le déterminisme des épanchements des séreuses et des œdèmes » (*Presse médicale*, 1er mars 1939). Au cours de l'étude de deux œdèmes de carence, N. Fiessinger et J. Trémolières ont récemment démontré l'étroite dépendance des protides sériques et des échanges chloruro-sodiques (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 22 janvier 1943). Qu'il survienne une « déconnexion » de ces deux métabolismes, et peut-être pourra-t-on assister à une hyposérinémie sans modifications des échanges chloruro-sodiques, cause déterminante de l'œdème ; il n'est d'ailleurs pas impossible d'imaginer l'opération inverse. A cet égard, notre observation ne montre qu'une hypo-

chlorémie totale, avec un rapport chloré suffisamment conservé pour qu'on puisse dire qu'il n'y a pas de déséquilibre grave entre le chlore plasmatique et le chlore globulaire.

Peut-être doit-on aller plus loin encore. Il est possible que la chloropénie et les modifications du métabolisme azoté (l'augmentation de l'azote total non protidique, de l'azote résiduel) ne soient que l'extériorisation de viciations plus profondes. Ces troubles se rencontrent en effet au cours des œdèmes des dysenteries bacillaires graves. Or on trouve là des modifications des éliminations urinaires du sodium et du potassium analogues à celles que Brulé, Sassier et J. Costet ont mises en évidence au cours des affections cachectisantes.

On voit donc que l'hyposérinémie n'agit pas seule dans le déterminisme de ces œdèmes. Les troubles des échanges chloruro-sodiques, les variations des éliminations urinaires de certains électrolytes jouent aussi leur rôle, dont il est difficile de dire s'il est secondaire ou primordial.

Mais il est tentant d'essayer de trouver dans une lésion viscérale le *primum movens* des dysfonctionnements du métabolisme de l'eau. Si l'on n'admet pas le rôle unique de l'hyposérinémie, les lésions hépatiques ne sauraient tout expliquer, même dans notre observation et, à plus forte raison, dans la très grande majorité des œdèmes par carence, où la constatation de modifications cellulaires hépatiques est exceptionnelle.

Par contre, on peut se demander si des modifications endocriniennes ne viennent pas jouer un rôle particulièrement important.

H. Gounelle, J. Marche et M. Bachet (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 10 juillet 1942), en insistant sur la polyurie des œdèmes par carence et en rapprochant ces dénutritions par sous-alimentation de la cachexie hypophysaire et de l'anorexie mentale, estiment qu'on peut envisager un dérèglement hypophysaire.

Il n'est pas impossible que la thyroïde, elle aussi, n'intervienne dans quelques cas. L'abaissement du métabolisme de base, parfois signalé chez les carencés œdémateux, des observations plus rares montrant l'efficacité des extraits thyroïdiens sont autant d'arguments en ce sens.

La constance de l'hypotension artérielle chez ces malades permet d'évoquer la participation des surrénales. A dire vrai, les faits ne manquent pas qui ne plaident pas en faveur de cette hypothèse. En effet, le test de Giroud n'a pas montré, au cours des œdèmes de carence, de modifications importantes de l'excrétion urinaire de cortine. L'épreuve thérapeutique est plus décevante encore : les injections de désoxycorticostérone font apparaître l'œdème chez les carencés restés au stade préœdémateux (Decourt et Bastin).

Cependant, il faut bien tenir compte de l'importante hypoplasie cortico-surrénale que nous avons trouvée à l'autopsie de notre malade. Unique, cette observation aurait peu de valeur. Mais nous venons d'en trouver confirmation dans l'étude histologique que Florentin et Hacquart ont faite tout récemment au cours de quinze autopsies de malades décédés par cachexie de dénutrition (*Revue médicale de Nancy*, 1er-15 juillet 1943). Nous reproduisons ici leur compte rendu des lésions des surrénales : « Dans dix cas, il existe des lésions très nettes de la substance corticale. Dans les autres cas, les lésions sont seulement ébauchées. Ces lésions de la corticale consistent en une aplasie constante de la zone active, c'est-à-dire de la zone fasciculée. A ce niveau, les spongiocytes, normalement imprégnés de lipoïdes ont perdu toutes leurs enclaves et sont devenus absolument homogènes... La substance glomérulée est parfois absente. Tout au contraire, la réticulée s'hyperplasie et présente une pigmentation d'intensité anormale. »

On trouve là, et parfois terme pour terme, la description que nous avons donnée de la cortico-surrénale de notre malade. Il faut aussi signaler, à titre accessoire, que les auteurs nancéiens ont rencontré, comme nous, un aspect de goitre colloïde au cours de l'examen de plusieurs thyroïdes.

Ces lésions surrénales sont-elles cause déterminante ou favorisante de l'œdème ? Et par quel mécanisme ? Autant de questions auxquelles il est difficile de donner une réponse ferme.

Par contre, on conçoit aisément que la carence alimentaire soit la cause directe de l'hypoplasie glandulaire et qu'on se trouve en présence d'une de ces insuffisances endocriniennes par inanition sur lesquelles ont insisté Loeper et J. Brouet-Sainton.

Il est des exemples d'œdèmes dont on n'arrive pas à déterminer l'étiologie. L'observation que nous avons rapportée, convenablement étudiée, présente au contraire à la discussion des causes multiples et intriquées.

Il nous semble que les raisons « immédiates » de l'œdème sont représentées par l'hyposérinémie et par les troubles du métabolisme de l'eau liés à l'insuffisance cortico-surrénale. Cette dernière est sous la dépendance directe de l'inanition. L'hyposérinémie peut être rapportée à une double cause : la carence et l'hépatite, due elle-même à la recto-colite.

De sorte que l'étiologie et la physio-pathologie de notre anasarque peuvent se résumer dans le tableau suivant :

```
recto-colite              carence alimentaire
     ↓                        |        ↓
hépatite ↘                    ↓ insuffisance cortico-surrénale
           hyposérinémie    et trouble du métabolisme de
                                                  l'eau
                 ↓            ↓
                  anasarque
```

LE PRONOSTIC DE LA SCARLATINE (1)

PAR

M. BRELET

Professeur honoraire à l'École de médecine de Nantes.

Est-il nécessaire de rappeler que le pronostic de la scarlatine varie selon chaque cas, qu'il dépend essentiellement de la forme clinique de cette affection ?

Un malade entre dans le service des contagieux, qui a été pris brusquement, un ou deux jours plus tôt, d'une fièvre très violente, d'anxiété et d'agitation, parfois délirante il se plaignait de sécheresse de la gorge ; l'urine était rare. Le malade est effondré sur son lit, incapable de tout mouvement ; le pouls est rapide, la tension artérielle très basse ; l'éruption, tantôt peu développée, tantôt confluente, est souvent mélangée de pétéchies qui donnent à la peau une coloration violette. Dès le premier examen, on se rend compte que la situation est désespérée. C'est la *scarlatine maligne*, le syndrome malin de la scarlatine (Hutinel), avec atteinte de tous les organes, en

(1) Cet article est basé sur l'étude de la scarlatine en France. On sait que cette maladie est, et surtout était, plus grave dans les pays anglo-saxons. Une mortalité plus élevée a aussi été signalée en Pologne.

particulier des surrénales, par une toxi-infection d'une violence extrême qui conduit rapidement à la mort.

Le lendemain, dans ce même service, arrive un malade que son médecin a envoyé à l'hôpital moins pour le faire soigner — il en a à peine besoin — que pour le mettre à l'abri de toute imprudence et pour éviter la contamination des autres membres de la famille ; c'est la *scarlatinette* ou même la scarlatine apyrétique. Avec une bonne désinfection du rhino-pharynx, avec un régime alimentaire bien prescrit et bien suivi, elle guérit sans laisser de traces.

La scarlatine maligne est, fort heureusement, exceptionnelle ; la scarlatinette, un peu plus fréquente. Ce qu'on observe, habituellement, c'est la scarlatine d'*intensité moyenne*, qui rend celui qui en est atteint assez malade pendant quelques jours et a comme principal inconvénient de condamner le convalescent à un isolement pénible par sa longue durée. Le scarlatineux compte les jours qui le séparent de sa première sortie, comme le faisaient les soldats qui, pendant leur service militaire, attendaient la libération de leur classe. Est-il d'ailleurs indispensable de tenir tous les scarlatineux isolés pendant quarante jours ? M. Bonnet (1) a récemment signalé que, pour les scarlatines bénignes, la durée de l'isolement pouvait probablement être moins longue, et il propose de remettre en liberté les convalescents lorsqu'ils n'ont plus de streptocoque hémolytique dans la gorge, c'est-à-dire entre le vingt-cinquième et le trentième jour pour la plupart des cas.

La scarlatine banale guérit presque toujours, même si des *complications* surviennent. De ces complications, les unes sont précoces, prolongeant la durée de la période fébrile, les autres tardives. Parmi les premières, il faut mettre au premier plan l'infection du nez et les angines avec leurs conséquences (bubons scarlatineux, otites) ; puis le rhumatisme articulaire, très fréquent, dont on discute encore la pathogénie ; la néphrite, le plus souvent albumineuse simple, parfois hématurique, parfois encore azotémique, celle-ci étudiée par M. Lemierre et son élève Eghbal (2). Les complications tardives sont le syndrome infectieux secondaire (Roger), ou fièvre post-scarlatineuse tardive, la néphrite et quelques autres si exceptionnelles qu'il me paraît inutile de les énumérer. La néphrite tardive est surtout une néphrite avec œdèmes, voire anasarque. On la décrit longuement dans tous les articles classiques sur la scarlatine, mais on l'observe bien rarement à notre époque. Si elle a été fréquente autrefois, au cours de certaines épidémies, il me semble bien qu'on ne doit plus la redouter autant, car, pour diverses raisons, les scarlatineux du XX[e] siècle ne présentent plus que très exceptionnellement les signes de la néphrite hydropigène. J'ai signalé cette rareté en 1924 dans une monographie sur la scarlatine ; en 1926, dans la thèse de S. Lefebvre ; la même opinion a été soutenue par J. Hutinel et M. Albeaux-Fernet (3), par M. Gautier (4). Pourquoi en est-il ainsi ? Parce qu'on recherche plus attentivement la scarlatinette, forme dans laquelle, le diagnostic n'ayant pas été fait, le malade ne change rien à son régime alimentaire et sort, dès les premiers jours de la maladie, s'exposant ainsi à un refroidissement très mauvais pour les reins (Hutinel) ; parce qu'on désinfecte plus soigneusement les fosses nasales, source d'infection secondaire (Nobécourt), et enfin par suite des variations du génie épidémique (Ch. Fiessinger).

(1) *Paris médical*, 25 avril 1944.
(2) *Thèse de Paris*. 1934.
(3) *Gazette médicale du Nord*, septembre 1932.
(4) Article « Scarlatine », *Traité de médecin des enfants*.

Les scarlatineux guérissent presque tous. Voici quelques statistiques montrant que cette fièvre éruptive n'est pas bien dangereuse. A Paris, de 1900 à 1910, mortalité de 3,6 p. 100 ; pendant cette même période, à l'hôpital Pasteur, mortalité de 2,1 p. 100 (L. Martin), alors que, dans les hôpitaux d'enfants, avant l'isolement individuel, elle dépassait 10 p. 100. Pour la période allant de 1908 à 1920, Nantes eut une mortalité moyenne de 2,3 p. 100. En Suisse, la bénignité de cette fièvre éruptive est la même ; de 1911 à 1920, mortalité 1,63 p. 100 et 1,15 de 1921 à 1930 (Gautier). Retenons toutefois que le génie épidémique peut se modifier encore et redevenir un mauvais génie. Bretonneau n'avait pas eu un seul décès par scarlatine de 1799 à 1822 ; en 1824, une épidémie éclata à Tours, avec des cas très graves et de nombreuses morts.

Mais il ne suffit pas au scarlatineux de guérir ; il convient, pour ses chances de longévité, qu'il guérisse bien, qu'il ne conserve aucune trace de la maladie. C'est ce qui arrive le plus souvent. Quelques otites scarlatineuses passent à l'état chronique, entraînant assez fréquemment la surdité ; la néphrite subaiguë ou chronique est exceptionnelle. Lécorché et Talamon ont écrit que la scarlatine était au rein ce que le rhumatisme est au cœur ; cette opinion, certainement exacte au temps de ces deux excellents observateurs, ne me paraît pas l'être encore aujourd'hui. Au Centre spécial de réforme, où j'ai expertisé plusieurs milliers d'anciens soldats ayant été malades, les uns pendant la guerre 14-18, les autres pendant leur service militaire, je n'ai vu, en vingt ans, qu'un seul cas d'albuminurie résiduelle post-scarlatineuse ; j'ai plus de deux cents observations de cardiopathies d'origine rhumatismale (5).

Dans un dictionnaire, habituellement bien documenté et très consulté par les gens du monde, nous lisons à l'article « Scarlatine » : « On doit redouter diverses complications : la néphrite, la pleurésie, les arthrites et rhumatismes, les hémorragies, les suppurations. » Cette scarlatine du dictionnaire me paraît un peu romancée. L'auteur de l'article a cependant oublié l'éventualité la plus étrange, la mort subite. Faisant ma thèse, voici déjà trente-huit ans, sur la mort subite chez l'enfant, j'ai trouvé dans la littérature médicale quelques observations de mort subite ou rapide terminant une scarlatine qui ne semblait pas comporter un pronostic fatal. Mais ce serait être bien pessimiste et fâcheusement alarmiste si l'on disait à des parents : « Votre enfant a la scarlatine ; il est donc exposé à la mort subite. »

UN CAS DE MORT APRÈS INGESTION DE SULFATHIAZOL

PAR

Lucien PÉRIN, E. LAFONTAINE et H. PAYENNEVILLE

Nous avons observé récemment un cas de mort survenu à la suite de l'ingestion d'une dose normale de sulfathiazol, dans les circonstances suivantes :

OBSERVATION. — M[me] M. J..., trente-quatre ans, poids 57 kilos, prostituée en carte depuis l'âge de vingt et un ans, est hospitalisée à Saint-Lazare, le 12 août 1943, pour

(5) On peut m'objecter que le rhumatisme articulaire aigu était chez les soldats, plus fréquent que la scarlatine ; sans doute, mais pas dans la proportion de deux cents à un.

gonococcie latente reconnue à l'occasion d'un prélèvement systématique (prélèvement positif le 11 août 1943).

L'examen des organes génitaux montre une endo-cervicite glaireuse sans autres lésions. L'examen général est négatif. Le cœur, les poumons, le système nerveux ne présentent aucune lésion apparente. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La malade n'accuse aucun trouble fonctionnel d'aucune sorte.

On relève dans ses antécédents une syphilis contractée en 1925, pour laquelle elle a été régulièrement traitée pendant cinq ans. Après un silence clinique et sérologique complet de treize années, elle a présenté en janvier 1943 une récidive de son infection sous forme de syphilides vulvaires accompagnées d'une séro-réaction de Bordet-Wassermann fortement positive. Remise aussitôt au traitement, elle a reçu : du 5 janvier au 25 février, une série de novar (6gr,80) et 12 injections de bivatol. Bordet-Wassermann partiellement positif le 18 février. Du 12 mars au 8 juin, une deuxième série de novar (6gr,05) et 15 injections de bivatol. Bordet-Wassermann négatif le 21 juin. Du 3 juillet au 6 août, une troisième série de novar actuellement en cours (2gr,25) et 7 injections de bivatol. Dernière injection de novar (0gr,75) le 6 août.

Dès le lendemain de son entrée dans le service, le 13 août, la malade reçoit 9 grammes de lysothiazol *per os*, à raison de 2 comprimés de 0gr,50 toutes les heures, délayés dans un peu d'eau ; ce traitement, commencé le matin à 9 heures, est terminé le soir à 18 heures sans que la malade ait accusé le moindre malaise. Elle reçoit le même jour une huitième injection de bivatol.

Brusquement, à 20 heures, elle est prise de céphalée, devient agitée, ébauche des mouvements convulsifs des quatre membres. La sœur chargée de la surveillance de la salle pense à une crise de nerfs banale et lui administre 0gr,10 de gardénal sans même prévenir l'interne. A minuit, l'agitation s'accentue, du délire apparaît, mais la malade ne tarde pas à tomber dans un état de torpeur d'où elle ne sortira plus. Elle succombe le matin à 4 heures, sans avoir présenté de nouveaux symptômes d'excitation.

Les circonstances du décès lui paraissant suspectes, l'interne refuse de signer le permis d'inhumer. Pour cette raison, le corps est envoyé à l'Institut médico-légal, où son autopsie est pratiquée.

Une note communiquée par le Dr Paul résume ainsi les résultats de l'autopsie :

A l'ouverture de la boîte cranienne, abondante hémorragie méningée en nappe couvrant les deux hémisphères (pachyméningite hémorragique).

Il existe en outre une hémorragie de la base, avec un volumineux caillot ventriculaire.

Les artères de la base sont dures et athéromateuses.

Au niveau des poumons, on note la présence de larges placards d'emphysème sous-pleural, avec petites ecchymoses ponctuées, particulièrement en regard des scissures interlobaires, et nombreux infarctus dans le parenchyme pulmonaire.

Le cœur est surchargé de graisse, avec plaques d'athérome sur toute la hauteur de l'aorte. Les coronaires sont presque complètement obstruées.

Le foie présente une surcharge graisseuse très avancée.

Les reins ont une substance corticale fortement réduite. Le parenchyme rénal s'arrache lorsqu'on cherche à les décortiquer.

La rate est un peu volumineuse.

L'estomac et l'intestin ne présentent rien de particulier.

Recherches toxicologiques négatives.

***

Une mort aussi brutale survenant à la suite de l'ingestion d'une dose courante de sulfathiazol contraste avec la bénignité habituelle de ce produit et représente un fait unique dont nous n'avons pas trouvé l'équivalent parmi les observations publiées jusqu'à ce jour. Nous avons toujours été frappés par la parfaite tolérance des malades à son égard, et, bien que nous l'ayons employé depuis deux ans chez plusieurs centaines de malades, nous ne l'avons jamais vu provoquer d'accidents à la dose de 9 grammes ici administrée. Au contraire, il nous a toujours paru mieux supporté que les autres sulfamides, même à des doses supérieures. L'idée de troubles toxiques semble donc devoir être écartée *a priori*. Cependant l'évolution brutale des accidents, se produisant quelques heures à peine après l'ingestion médicamenteuse, ne peut être considérée comme une simple coïncidence, et il est logique de la mettre sur le compte, au moins indirect, du produit.

Les hémorragies cérébro-méningées constatées à l'autopsie expliquent la mort, mais il reste à déterminer le mécanisme. La malade, ne l'oublions pas, était atteinte de syphilis ancienne, et des accidents évolutifs avaient encore été constatés chez elle sept mois auparavant. Les lésions des artères cérébrales, comme celles de l'aorte et des coronaires, relèvent sans nul doute de cette étiologie. Mais il est permis de penser que le sulfathiazol a joué un rôle dans le déclenchement du processus hémorragique, soit en réveillant par biotropisme des lésions syphilitiques demeurées jusque-là latentes, soit en provoquant par vaso-dilatation la rupture de vaisseaux déjà altérés par la syphilis, soit en agissant par les deux mécanismes à la fois. La bilatéralité des lésions hémorragiques est un argument en faveur de cette action. Il y a lieu de souligner que, malgré sa jeunesse, la malade présentait des lésions athéromateuses importantes, développées malgré les traitements antérieurs, et qui ne s'étaient traduites pendant la vie par aucun symptôme fonctionnel appréciable.

Une injection de 0gr,75 de novarsénobenzol avait été pratiquée sept jours avant la mort, et l'on serait en droit de se demander si ce médicament n'a pas agi lui-même par apoplexie séreuse. Cette hypothèse semble cependant à écarter, étant donnée la date tardive à laquelle les accidents sont apparus, la brusquerie de leur début, l'absence de tout prodrome, enfin et surtout l'existence des hémorragies cérébro-méningées, inhabituelles en pareil cas. Il est possible que l'arsenic ait contribué indirectement au déclenchement des accidents en surajoutant son action vaso-dilatatrice à celle du sulfathiazol, mais cette action à retardement n'est pas démontrée ; en fait, l'association des deux médicaments est couramment réalisée dans la pratique sans que l'on ait jamais jusqu'à ce jour observé d'accidents semblables.

Cette observation isolée ne permet pas de tirer de conclusions définitives. Elle ne prouve pas en particulier que le sulfathiazol soit un produit toxique, ni que son emploi soit contre-indiqué chez les sujets normaux. Elle montre cependant qu'il n'est pas, comme on le croit parfois, un produit totalement inoffensif, et qu'il peut être la cause indirecte d'accidents graves chez les sujets porteurs de lésions organiques. Peut-être doit-elle inciter à la prudence en ce qui concerne l'emploi simultané des sulfamides et des arsénobenzènes, la sagesse étant, en tout état de cause, de laisser entre les deux médications un intervalle suffisant pour que le danger de leur accumulation soit exclu d'une manière certaine.

Le Gérant :
Dr André Roux-Dessarps.

Imp. CRÊTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 11-44. — Dépôt légal n° 122, 4e trimestre 1944.
855. — C. O. L. 31 - 1631.

A PROPOS DE LA DUODÉNO-PANCRÉATECTOMIE CÉPHALIQUE POUR CANCER DE LA TÊTE DU PANCRÉAS

PAR

Alain MOUCHET

La question n'est pas nouvelle puisqu'en 1907, dans un remarquable mémoire présenté au concours de la Médaille d'Or de l'internat de Paris, M. Louis Sauvé faisait une étude approfondie des pancréatectomies pour tumeurs du pancréas, et spécialement de la pancréatectomie céphalique.

Faisant appel de la condamnation portée contre cette opération, M. Sauvé avait le mérite d'opposer aux contempteurs de la pancréatectomie céphalique les arguments suivants qui gardent toute leur force : *physiologiquement*, la pancréatectomie céphalique est permise, car, si elle supprime tout ou partie de la sécrétion externe du pancréas, on sait que la suppression même totale de la fonction exocrine de cette glande est compatible avec une survie indéfinie ; *chirurgicalement*, la pancréatectomie de la tête n'est réalisable que si on enlève en même temps l'anneau duodénal, sous peine d'observer un sphacèle du duodénum par ischémie ; il faut donc faire une duodéno-pancréatectomie ; *techniquement*, le décollement du duodéno-pancréas, décrit par Wiart, permet de transformer le pancréas, organe fixe et profond, en un organe mobile et sur lequel on peut opérer à ciel ouvert ; enfin, la duodéno-pancréatectomie entraîne forcément deux opérations complémentaires de dérivation : gastro-entérostomie d'une part et anastomose bilio-digestive d'autre part.

Recherchant dans la littérature les observations de duodéno-pancréatectomies céphaliques publiées, M. Sauvé ne pouvait en trouver que deux : celle de Codivilla (1898) et celle de Michaux (1906). Mais, persuadé qu'il défendait une cause juste, il n'hésitait pas à affirmer : que la technique de la duodéno-pancréatectomie était aussi réglée que celle d'une hystérectomie abdominale, et il ajoutait : « Là, comme ailleurs, la vérité est dans un progrès réfléchi. Nous croyons fermement qu'il en sera pour la pancréatectomie céphalique ce qu'il en a été pour la gastrectomie et la pylorectomie. » Cet acte de foi n'a pas reçu confirmation des faits !

J'ai présenté le 31 mai 1944, à l'Académie de chirurgie, un cas de duodéno-pancréatectomie céphalique. A l'occasion de cette communication, j'avais recherché les observations publiées dans la littérature.

Je n'avais pu retrouver en France, en dehors du cas de Michaux, que 5 cas de duodéno-pancréatectomie. Lefèvre (de Bordeaux) rapporte en 1931 qu'il a tenté trois fois l'opération : une première fois pour un cancer du duodénum avec mort de péritonite le sixième jour ; une seconde fois pour un cancer vatérien avec survie de deux mois et mort au cours d'une tentative de cure de la fistule biliaire présentée par l'opéré. Enfin, la troisième tentative fut un magnifique succès, mais il s'agissait d'un ulcus calleux du duodénum et non pas d'un cancer.

Dans la thèse de Debouvry (1941), se trouve rapporté un cas de duodéno-pancréatectomie opéré avec succès par Audouin.

Mallet-Guy, en 1943, présente à la Société de chirurgie de Lyon une pièce de duodéno-pancréatectomie céphalique pour tumeur de l'ampoule de Vater.

Au total, je pouvais faire état de 6 cas français : Michaux (1906), dont l'opéré mourut de shock le soir de l'intervention ;

Lefèvre (1931), qui obtint dans l'une de ses trois tentatives une guérison définitive par une technique rigoureusement identique à celle qui devait, quelques années plus tard, être préconisée par Whipple ;

Audouin (1941), dont l'opéré (qui présentait une lésion vatérienne bénigne) a survécu deux ans et demi, et Mallet-Guy (1943) enfin, dont le patient au sixième jour semblait en bonne voie de guérison.

A la suite de ma communication à l'Académie, plusieurs cas inédits furent rapportés par M. Bergeret (4 duodéno-pancréatectomies céphaliques, avec 3 morts et une survie de plus d'un an) et par M. Lortat-Jacob (un cas suivi de décès).

Ainsi, aux 6 cas qui avaient été publiés, il fallait ajouter, en plus de mon observation, 5 cas jusque-là inédits, si bien que finalement je puis, dans ce travail, réunir 12 cas de duodéno-pancréatectomies réalisés en France.

A l'étranger, il semble que les tentatives opératoires sur la tête du pancréas aient été également très rares jusqu'en 1935.

C'est à cette date que les publications de Whipple, Parsons et Mullins ouvrent la voie à de nouveaux espoirs.

Frappés des mauvais résultats obtenus par les interventions d'exérèse utilisées dans les tumeurs malignes de l'ampoule de Vater (papillectomie transduodénale, résection circulaire du duodénum selon Cotte), Whipple et Parsons ont eu le mérite de proposer et de réaliser avec succès la duodéno-pancréatectomie céphalique pour cancer vatérien, qu'Orator (en Allemagne, en 1936), Brunschwig, en 1937 (aux États-Unis), allaient appliquer à des cancers de la tête du pancréas en élargissant les limites de l'exérèse glandulaire.

Au Danemark, Roscher publie en 1937 un cas de cancer vatérien traité par duodéno-pancréatectomie avec survie de cinq mois. Roscher a terminé son opération en implantant le Wirsung dans l'intestin : c'est, avec un cas cité, sans référence, par Whipple, le second succès à l'actif de l'implantation telle que l'avait préconisée Desjardins en 1907.

Whipple, l'année suivante, revient sur la question de la résection de la tête du pancréas et réunit 12 cas de duodéno-pancréatectomies presque toutes effectuées en Amérique. Il ne cite ni Codivilla, ni Michaux, ni Lefèvre.

Le dernier travail que j'ai pu trouver sur ce sujet est celui de Crile, publié en janvier 1940, et qui contient une nouvelle observation de duodéno-pancréatectomie pour cancer de la tête du pancréas.

Au total, sans prétendre d'ailleurs que mes chiffres soient exacts en raison des circonstances actuelles, qui ne facilitent pas le dépouillement de la littérature étrangère, je relève 27 cas de duodéno-pancréatectomies céphaliques : 12 en France (Michaux, Lefèvre, Audouin, Mallet-Guy, Alain Mouchet, Bergeret, Lortat-Jacob) ; 15 à l'étranger.

Ces duodéno-pancréatectomies, en dehors du cas heureux de Lefèvre, qui concerne une lésion bénigne, ulcère calleux pris pour un cancer, et de celui d'Audouin, où la tumeur vatérienne était un adénome, ont été effectuées pour des tumeurs malignes soit de l'ampoule de Vater, soit de la tête du pancréas.

L'observation suivante montre les possibilités d'exérèse d'une tumeur même volumineuse puisque cliniquement palpable, développée au niveau de la tête du pancréas.

Mlle L... Zélia, soixante-deux ans, entre, le 22 octobre 1943, dans le service de mon maître, le Dr Toupet, à l'hospice de Bicêtre.

Depuis l'âge de vingt ans, cette femme avait été traitée pour des troubles rapportés au foie : douleurs dans l'hypochondre droit, vomissements, poussées d'urticaire récidivante. En juillet 1942, elle s'était fait examiner à la consultation de médecine, où l'on avait constaté l'existence d'une masse arrondie dans l'hypochondre droit, masse que l'on avait pensé être la vésicule biliaire. Une radiographie n'avait pas montré de calculs.

A son entrée dans le service, on note dans l'hypochondre droit une tuméfaction arrondie, dure, sensible et qui semble légèrement mobile. Le foie paraît normal. Les selles sont colorées. Les poumons sont sains. L'examen sanguin montre une légère anémie.

Étant donnés les antécédents, malgré l'absence de calculs visibles sur les clichés, on pense qu'il s'agit d'une grosse vésicule. La malade *accepte une intervention exploratrice*, que je pratique le *5 novembre 1943*.

Anesthésie de base au Duna 13, avec anesthésie locale de complément : laparotomie médiane sus-ombilicale. Je tombe sur une tumeur arrondie qui occupe toute la tête du pancréas, du volume d'une grosse pomme sillonnée d'un lacis vasculaire. Ponction : pas de liquide. Il s'agit donc d'une tumeur solide. Biopsie au bistouri électrique. Ce prélèvement entraîne une hémorragie abondante qui finit par céder au tamponnement avec mèches imbibées d'hémostatique et à la coagulation en surface à la boule diathermique. L'hémorragie étant jugulée, je constate que la tumeur paraît extirpable, qu'il n'y a pas de métastases au foie, pas de lymphangite cancéreuse à distance. Je pratique une cholécysto-gastrostomie, avec une certaine difficulté, car la vésicule est petite, et son fond doit être amené sous traction au niveau de l'antre pylorique. Anastomose par sutures en deux plans au fil de lin.

La paroi est fermée au catgut chromé. Lin sur la peau.

L'examen anatomo-pathologique de la biopsie donne le résultat suivant : épithélioma pancréatique à type trabéculaire.

Deuxième intervention : le 23 novembre 1943.

Sous anesthésie loco-régionale après anesthésie de base, j'ouvre le ventre par médiane sus-ombilicale. Des adhérences serrées doivent être libérées. *Gastro-entérostomie postérieure* transmésocolique à points séparés en deux plans. Au cours de l'ouverture de l'estomac, je constate que la cholécysto-gastrostomie fonctionne bien.

Paroi catgut chromé. Lin sur la peau.

Les suites de cette opération sont troublées par des vomissements qui persistent pendant une quinzaine de jours. Un examen de sang montre que le nombre des globules rouges s'est abaissé à 3 020 000. Une transfusion est pratiquée le 16 décembre. L'état de la malade s'améliore et, le 7 janvier 1944, j'effectue une *duodéno-pancréatectomie céphalique*.

L'intervention est commencée sous anesthésie loco-régionale, avec anesthésie de base à la scopolamine-morphine. Cette anesthésie, par la suite, s'avérera insuffisante, et je serai obligé de la faire compléter par des doses fractionnées d'évipan.

Protocole opératoire : longue incision médiane sus-ombilicale complétée au-dessous de l'ombilic par une incision transversale droite de décharge. Grâce à ce large volet, je peux libérer les adhérences serrées qui unissent entre eux et à la paroi l'épiploon, le foie et l'estomac. Une fois l'anatomie normale de la région rétablie, et ceci ne se fait pas sans peine, libération du ligament gastro-colique (récessus droit de l'arrière-cavité), ligature de la gastro-épiploïque droite et du tronc de la gastro-duodénale, que je vois surcroiser le pôle supérieur de la tumeur pancréatique.

Puis je libère le mésocôlon transverse, ou plutôt j'abaisse sa racine pour dégager le pôle inférieur de la tumeur.

Vient ensuite le décollement duodéno-pancréatique, qui est poussé au delà de la veine cave.

Je coupe alors le duodénum au ras du pylore et je le ferme par un surjet en va-et-vient à la Mayo au-dessus de l'écraseur de Pauchet. Deux bourses enfouissent complètement le moignon. Le bout distal est maintenu fermé par un clamp.

A ce moment, je cherche à isoler le cholédoque pour le lier et le couper : mais, ne le voyant pas d'emblée, je remets ce temps à plus tard.

Je libère alors l'isthme du pancréas presque sur la ligne médiane, et je passe un clamp courbe derrière lui pour le soulever. Au bistouri électrique, je coupe l'isthme : le canal de Wirsung est vu et lié isolément.

L'hémorragie est très peu abondante : la tranche de section pancréatique est suturée par des points en chaînette au fil non résorbable. Rien ne saigne.

Rabattant en bas et à droite la tumeur et le duodénum qui l'encercle, je vois avec netteté l'origine de la veine porte, c'est-à-dire le confluent veine grande mésentérique et veine splénique. Le cholédoque est alors vu et lié, puis coupé.

La tumeur tient encore par sa face interne : la veine mésentérique supérieure surcroise cette face en y creusant un profond et large sillon. Sous la veine, la tumeur occupe le petit pancréas et soulève le pédicule mésentérique.

Je commence prudemment de haut en bas à libérer la veine mésentérique, qui est reliée à la masse tumorale par une série de veines qui l'y attachent de très court. Mais, à un moment donné, un flot de sang inonde le champ opératoire : la veine mésentérique vient d'être déchirée au niveau de son bord droit. Un clamp souple courbe est mis longitudinalement sur la veine et permet une suture latérale par un surjet au fil de lin très fin. Je retire le clamp et j'aveugle par un point en U un petit orifice par où gicle un jet de sang. Cette plaie latérale avait environ 2 centimètres de long. Après suture, le calibre de la veine est rétréci de près du tiers, mais le courant sanguin a l'air de passer normalement.

La libération de la veine est poursuivie. Finalement, le duodéno-pancréas ne tient plus que par la troisième portion du duodénum : celle-ci est sectionnée au ras des vaisseaux mésentériques, fermée par surjet sur écraseur et double enfouissement.

Une mèche et une lame de caoutchouc sont mis dans la loge pancréatique.

La paroi est fermée en un plan total aux bronzes.

Après l'opération, cette femme ne présente pas de phénomènes de shock. Une transfusion, du sérum sous-cutané et du syncortyl sont prescrits dans la journée.

Pièce opératoire : il s'agit d'une tumeur ovoïde à grand axe vertical dont les dimensions sont les suivantes : hauteur, 9cm,5 ; largeur, 7cm,5 ; épaisseur, 7 centimètres. Son poids, à l'état frais, est de 150 grammes (fig. 1).

Examen histologique (Dr Duperrat).

Les coupes montrent que le tissu tumoral se dispose suivant deux types différents : tantôt en larges nappes néoplasiques constituées par des travées pleines faites de cellules polyédriques tassées les unes contre les autres

basophiles, à noyau central rond de chromatine dense. Ici et là, une ébauche de cavité centrale traduit un début de disposition acineuse. C'est l'aspect d'un *épithélioma exocrine du pancréas de type trabéculaire*. Les kinèses sont assez nombreuses.

Mais ailleurs, et plus particulièrement dans les zones périphériques, la disposition est toute différente, marquée surtout par l'importance des phénomènes d'interaction épithélio-conjonctive : le collagène devient dense et homogène, peu chromophile, « hyalin », et semble étouffer



Fig. 1. — Pièce opératoie.

en quelque sorte la prolifération épithéliale, qui affecte l'aspect de grêles traînées de petites cellules basophiles rondes ; peu à peu, celles-ci s'éparpillent au sein du connectif et, sans le contexte histologique, simuleraient à s'y méprendre des éléments lymphocytaires ou histiocytaires. Cet aspect ne peut pas ne pas évoquer les images analogues fournies par les tumeurs salivaires dites « mixtes » dont Roger Leroux a montré la signification réelle d'épithéliomas remaniés.

Si cet aspect était le seul présenté par la tumeur, il équivaudrait, à n'en pas douter, à un processus évolutif moint rapide et moins sévère que celui des carcinomes habituels du pancréas. Mais, ici, il n'est qu'associé à une prolifération trabéculaire typique et, par conséquent, constitue, plus qu'un élément pronostique, une anomalie histologique.

Suites opératoires : elles furent simples. Du sérum à hautes doses (sucré et salé) des toni-cardiaques, du syncortyl, de l'extrait hépatique furent administrés régulièrement.

Après ablation de la mèche, au septième jour apparut un écoulement de liquide d'abord jaune bilieux, puis clair. Cette fistule n'irrita que peu la peau de voisinage et se tarit au bout d'un mois. L'atropine, l'insuline ne parurent pas avoir d'effet sur les caractères de l'écoulement. Des examens du liquide montrèrent au début la présence de bile, plus tard l'absence d'éléments biliaires et la présence de suc pancréatique.

La plaie se cicatrisa lentement. Alors que, dans les premières semaines, on était en droit d'espérer la guérison, à partir de la sixième semaine les forces de l'opérée déclinèrent progressivement. Une courbe thermique très irrégulière, avec de brusques clochers accompagnés de frissons et de sueurs, une anorexie de plus en plus marquée, des nausées insurmontables à la moindre prise d'aliments, une langue rouge, dépapillée, des aphtes multiples sur la muqueuse buccale, un amaigrissement avec fonte musculaire progressive, tels furent les symptômes qui marquèrent les semaines suivantes.

Cette femme mourut, cachectique, le 17 mars 1944, soit deux mois et dix jours après la duodéno-pancréatectomie.

A noter que des examens de selles avaient montré la présence de stercobiline. Je regrette que les circonstances ne m'aient pas permis de faire évaluer chez cette femme les troubles dus au déficit de la sécrétion externe du pancréas. Des glycémies répétées tous les cinq jours ne montrèrent pas de modification notable de la glyco-régulation. A plusieurs reprises, une légère hausse du sucre sanguin fut rapidement compensée par de petites doses d'insuline.

L'autopsie put être faite, mais l'examen histologique de certaines pièces prélevées fut malheureusement impossible par suite d'une regrettable erreur technique.

Toutefois, l'examen macroscopique permit de constater : l'absence de tout trajet fistuleux, la paroi étant entièrement cicatrisée au niveau de l'ancien orifice de drainage ; le corps du pancréas, d'aspect normal, présentait au niveau de l'isthme une tranche suturée recouverte d'une sorte de lame fibreuse. L'anastomose cholécysto-gastrique était large et bien ourlée. Pas trace de récidive tumorale, ni dans la loge qu'occupait auparavant la tumeur, ni sur le péritoine ou les viscères voisins. La gastro-entérostomie était d'aspect normal.

Les moignons duodénaux n'étaient ni dilatés ni enflammés.

Les vaisseaux mésentériques, disséqués, étaient perméables : toutefois, la veine mésentérique présentait encore un léger rétrécissement au niveau du point où avait porté sa suture.

Le foie, de volume à peu près normal, était, à la coupe, complètement jaune-ocre, friable et manifestement très altéré.

Je crois que, malgré l'absence d'examen histologique du foie, on peut attribuer à une insuffisance hépatique rapidement évolutive la mort de cette opérée.

Le corps du pancréas, prélevé au cours de l'autopsie, put, en revanche, être examiné par le Dr Duperrat, qui fit les constatations suivantes : acini dans l'ensemble peu modifiés. Intégrité des îlots de Langerhans. La seule lésion que l'on constate est la présence de minuscules foyers de cytostéato-nécrose, avec, en quelques points, précipitation de sels calcaires. Il n'a été retrouvé en aucun point, dans le segment pancréatique examiné, de tissu néoplasique.

De cette observation, je ne veux retenir pour l'instant que les points suivants : 1° une tumeur de la tête du pancréas de fort volume se traduisant cliniquement par une masse palpable, ne donne ni ictère par rétention (cette femme n'a jamais présenté la moindre coloration de la peau ou des muqueuses), ni distension de la vésicule biliaire.

On connaît l'existence de formes anormales du cancer de la tête où manque l'ictère, soit que la tumeur développe vers la gauc he ne comprime pas le cholédoque, so

que le cholédoque reste extra-pancréatique. M. Sauvé a, de même, signalé la possibilité de tumeurs superficielles de la tête ne donnant que tardivement un ictère. Mais, fait troublant, dans le cas que je viens de vous rapporter, aucune de ces hypothèses ne semble valable : la tumeur, très volumineuse, occupait la totalité de la tête du pancréas, distendant fortement l'anneau duodénal ; elle a été enlevée en bloc, et pourtant il a été impossible sur des coupes sériées de retrouver histologiquement le cholédoque, ce qui tendrait à faire croire à une compression très serrée du canal, voire même à son envahissement par la tumeur. Je ne vois pas, pour ma part, d'explication plausible à cette absence d'ictère et de distension vésiculaire.

2° Cette observation prouverait, s'il en était besoin, que techniquement la duodéno-pancréatectomie est une opération qui doit presque toujours être réalisable ; dans le cas présent, malgré une tumeur volumineuse, je n'ai rencontré de véritables difficultés qu'à la libération de la veine mésentérique, qui, soulevée par la saillie du pôle inférieur de la masse, se trouvait dangereusement exposée.

3° L'abandon du moignon pancréatique, suturé, dans le ventre, à la façon de Whipple, n'a entraîné qu'une fistule de courte durée.

4° La cause de la mort ne réside ni dans une récidive locale ni dans des métastases à distance, mais vraisemblablement dans une dégénérescence aiguë de la cellule hépatique.

Il est bien évident que cette observation ne suffit pas à entraîner une conviction, puisqu'elle se solde finalement par un échec.

Mais ce qu'il s'agit de savoir, c'est si les Américains (Whipple, Crile) ont raison de dire que la chirurgie du pancréas est entrée dans une phase nouvelle grâce aux progrès de la technique et à l'amélioration des soins pré- et post-opératoires, et si actuellement, devant un cancer vatérien ou un cancer de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie doit être tentée.

Je n'ignore pas la condamnation qui a été prononcée par des voix autorisées : Oberling et Guérin n'écrivent-ils pas, en 1931, dans leur monographie sur le cancer du pancréas : « A en juger par les résultats, la duodéno-pancréatectomie est une opération extrêmement grave, qui doit être rejetée. »

Et M. le professeur Brocq, en 1934, dans son très beau livre sur la chirurgie du pancréas, condamne formellement, lui aussi, la duodéno-pancréatectomie : « car, dit-il, la pancréatectomie ne peut être que partielle, et l'ablation partielle d'un organe atteint de cancer est en contradiction formelle avec la règle fondamentale de la thérapeutique de l'épithélioma ».

Ces deux objections (illogisme et gravité de l'opération) sont-elles valables ? Je ne le crois pas.

1° Tout d'abord, la duodéno-pancréatectomie céphalique réalise-t-elle, oui ou non, l'*exérèse « en bloc » requise par la chirurgie du cancer* ?

Non, déclare le professeur Brocq; oui, affirment les Américains Whipple et Crile. Pour ma part, je me range dans le camp américain. Il est bien évident que, pour un cancer vatérien ou pour un cancer de la tête du pancréas encore bien localisé, la duodéno-pancréatectomie, supprimant et *la tumeur* et *les chaînes ganglionnaiers satellites*, réalise une exérèse « en bloc ». Enlevons-nous tout l'estomac pour un néoplasme du pylore ? Pourquoi vouoir faire une pancréatectomie totale pour un cancer de la région vatérienne on de la tête du pancréas ? Pourquo rejeter la duodéno-pancréatectomie et admettre la résection circulaire du duodénum à la façon de Cotte, ou la papillectomie transduodénale, opérations éminemment critiquables, puisque ne visant qu'à une exérèse de la tumeur sans ses ganglions satellites.

2° *La gravité de la duodéno-pancréatectomie* constitue-t-elle un argument plus valable ? Je ne le pense pas non plus. Car, si je prends les chiffres fournis par M. le professeur Brocq, je vois que, pour les cancers vatériens, la mortalité opératoire des opérations d'exérèse locale est de 50 p. 100, et même certaines statistiques plus récentes et plus favorables donnent encore des chiffres élevés : Lauwers, 38,5 p. 100 ; Hunt et Budd (1935), 38 p. 100 ; Aliker (1938), 40 p. 100.

C'est d'ailleurs sur cette haute gravité des exérèses locales (papillectomie, résection circulaire du duodénum) que Whipple s'était basé pour proposer, en juin 1935, au Congrès de l'Association américaine de chirurgie, la duodéno-pancréatectomie en deux temps comme opération de choix du cancer vatérien. A s'en tenir aux chiffres bruts, on enregistre à l'actif de la duodéno-pancréatectomie, sur 27 cas : 17 survies, 10 morts, *soit une mortalité immédiate de 37 p. 100*. Ce chiffre n'a en soi rien de prohibitif.

Les deux arguments majeurs qu'on a opposés à la duodéno-pancréatectomie, à savoir son illogisme et sa gravité exceptionnelle, peuvent donc être écartés.

Mais on lui en a opposé aussi un autre, dont le caractère spécieux est évident : c'est celui de la longue survie obtenue par de simples opérations de dérivation dans les tumeurs vatériennes ou de la tête du pancréas. Là encore, il convient de s'entendre. Trop souvent, en effet, manque la preuve histologique de la nature de la tumeur perçue à l'opération par le chirurgien, de sorte qu'il faut souvent attribuer à des lésions bénignes les longues survies observées après anastomoses bilio-digestives.

De plus, les opérations de dérivation comportent, elles aussi, une mortalité impressionnante (de 50 p. 100 à 75 p. 100 dans certaines statistiques). Si bien qu'il semble logique de n'avoir recours à l'opération palliative qu'après avoir été forcé de renoncer à l'opération d'exérèse pour des raisons d'ordre local ou général.

Avant de préciser la technique de la duodéno-pancréatectomie, je voudrais rapidement exposer quelques éléments anatomo-cliniques concernant cette chirurgie du pancréas.

Anatomiquement, le cancer vatérien et le cancer de la tête du pancréas doivent rentrer dans le même cadre : car le cancer vatérien s'infiltre plus ou moins rapidement dans la tête du pancréas, tandis que le cancer de la tête du pancréas peut envahir le duodéno-pylore. De plus, les connexions lymphatiques entre duodénum et pancréas exigent, dans l'un comme dans l'autre cas, le sacrifice de l'anneau duodénal, avec tout ou partie de la tête du pancréas.

Toutefois, le cancer vatérien est moins vite infiltrant et métastasie moins vite que le cancer du pancréas, ce qui peut justifier une exérèse cunéiforme, donc plus limitée, de la tête pancréatique, facilitant les sutures, comme l'a fait Whipple.

Du point de vue des territoires lymphatiques, dans l'un comme dans l'autre cas, les ganglions qui peuvent être envahis sont les ganglions duodéno-pancréatiques antérieurs, postérieurs et les ganglions rétro et sous-pyloriques.

J'insiste sur le fait que ce premier relais ganglionnaire est enlevé lorsqu'on pratique une duodéno-pancréatectomie allant jusqu'à l'isthme, comme l'avait préconisé

autrefois M. Sauvé, et comme j'ai pu le pratiquer moi-même.

A quels cancers doit-on s'attaquer ? Autrement dit, quelles sont les indications et les contre-indications à l'opération radicale ?

Il serait souhaitable de pouvoir opérer à un stade très précoce. C'est chose possible pour les tumeurs vatériennes, qui, même très petites, provoquent de façon précoce un ictère par rétention. Mais il semble bien difficile d'opérer, avant l'apparition de la jaunisse, les cancers de la tête du pancréas. Et, pourtant, le cancer est déjà évolué lorsqu'il entraîne la compression de la voie biliaire. Faut-il obéir aux suggestions de Crile et proposer une laparotomie exploratrice aux sujets d'âge moyen, non psychopathes, qui se plaignent d'anorexie, de fatigue, d'amaigrissement, de douleurs épigastriques, tous signes dont un examen complet ne permet pas de trouver la cause et qui ne disparaissent pas par le repos et le régime ?

Mais, à ce compte, que de laparotomies « blanches » ! D'autant plus que découvrir à la palpation un tout petit noyau induré de la tête du pancréas n'est pas chose facile.

Néanmoins, il est incontestable que les chances de succès sont d'autant plus grandes que le cancer est opéré plus près de son début.

Il semble d'ailleurs que le stade opératoire, si l'on se place uniquement au point de vue anatomique, s'étale sur un laps de temps relativement long : des statistiques d'autopsie ne montrent-elles pas que, dans 10 p. 100 des cas de sujets morts de cancer du pancréas, il n'y a pas de métastases décelables ?

Par ailleurs, l'extension du néoplasme dans la glande elle-même se fait assez lentement. Et il ne faut pas, à l'examen des lésions, croire à tort à un néoplasme très évolué devant une augmentation de volume de la glande relativement étendue : en effet, en amont du cancer, la rétention du suc pancréatique dans le Wirsung et l'œdème distendent le parenchyme glandulaire : mais le cancer se reconnaîtrait à sa dureté de pierre, tandis que la portion avoisinante œdématiée donnerait une sensation de tension légèrement fluctuante.

En principe, on doit réserver l'intervention radicale aux cancers de petite taille ne s'accompagnant ni d'essaimage aux organes et au péritoine voisins, ni de métastases dans le foie : à côté de ces indications tirées de l'état local, il faut tenir compte des indications basées sur l'état général du sujet : l'âge trop avancé, un état de cachexie marquée, des signes d'insuffisance hépatique prononcée constituent des contre-indications formelles.

Mais, là encore, les progrès techniques et l'amélioration de la préparation des malades interviennent pour permettre, je crois, d'envisager l'extension des indications opératoires.

Le gros danger réside, chez ces malades ictériques, dans les risques d'hémorragies : l'utilisation de la vitamine K, les transfusions pré-opératoires permettent de parer à ce danger.

La recharge de la cellule hépatique en glycogène au moyen des solutions sucrées et de l'insuline constitue le second élément essentiel des soins pré-opératoires. Je n'insiste pas sur l'intérêt de l'extrait hépatique, du chlorure de calcium, etc...

Restent à envisager *la tactique opératoire et les techniques.*

Du point de vue tactique, il y a intérêt à sérier les actes opératoires. La duodéno-pancréatectomie est une opération longue, qui risque d'être shockante, et il faut, comme le recommandait déjà M. Sauvé, pratiquer dans un premier temps les opérations de dérivation biliaire et digestive, c'est-à-dire une cholécysto-gastro ou entérostomie et la gastro-entérostomie, puis, après un délai minimum de trois semaines, la pancréatico-duodénectomie sur un malade déjauni : c'est là le point capital.

On peut même scinder, comme je l'ai fait, l'intervention en trois temps opératoires : anastomose biliaire, puis, dans un deuxième temps : gastro-entérostomie, et enfin exérèse.

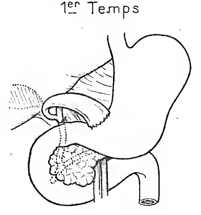
Le seul inconvénient des interventions en plusieurs temps, et M. Bazy, rapportant dernièrement à l'Académie de chirurgie le cas de Lortat-Jacob, y insistait, c'est la formation d'adhérences bloquant plus ou moins la région et rendant très pénibles les temps opératoires successifs. Mais cet inconvénient, réel, il est vrai, ne me paraît pas pouvoir être comparé aux dangers que la duodéno-pancréatectomie en un temps fait courir au malade.

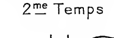
De la technique proprement dite, je ne veux discuter ici que trois points :

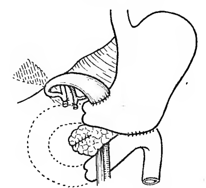
1° Le mode de dérivation biliaire ;

2° L'étendue et la technique de la résection de la glande pancréatique ;

3° Le traitement du moignon pancréatique.







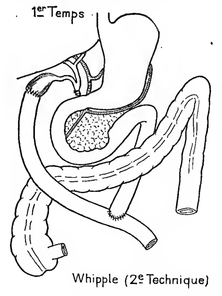
Whipple (1re Technique)

Fig. 2.

Le mode de dérivation biliaire. — En principe, le mode d'anastomose le plus simple sera le meilleur : c'est donc la vésicule biliaire et non le cholédoque qui sera utilisée pour l'abouchement. Faut-il faire une cholécysto-gastrostomie ou une cholécysto-entérostomie ?

Whipple, à la cholécysto-gastrostomie, a reproché de laisser dégagé le champ opératoire pour l'exérèse ultérieure.

Point important que je signale ici, il y a intérêt à lier dès le premier temps le cholédoque au fil non résorbable, à le sectionner et à garder longs les chefs du fil qui repère son bout inférieur : car, et ceci a été souvent constaté,



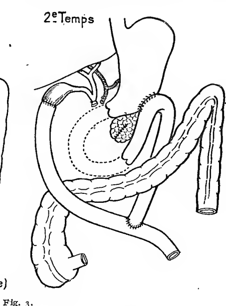


Fig. 3.

vo riser la stase et l'infection, donc l'angiocholi te : aussi a-t-il eu recours, chez son deuxième et son troisième opéré, à une cholécysto-jéjunostomie antérieure précolique type Roux, avec implantation jéjuno-jéjunale à 12 centimètres environ au-dessous de l'anastomose (fig. 2 et 3).

Brunschwig a réalisé, lui aussi, une anastomose cholé-

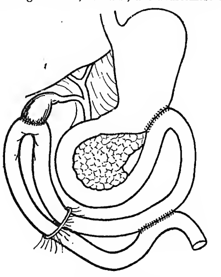


Fig. 4.

cysto-jéjunale, mais termino-latérale et transmésocolique (fig. 4).

En réalité, les reproches faits à la cholécysto-gastrostomie semblent très théoriques : à condition de faire une bouche large, les risques d'angiocholite sont très minimes.

De plus, la cholécysto-gastrostomie a l'avantage de

on a de grosses difficultés à retrouver le cholédoque et à le lier au cours du deuxième temps opératoire, si on ne l'a pas fait au cours du premier temps.

2° *L'étendue de la résection de la glande pancréatique* peut varier : si l'on a affaire à un très petit cancer strictement vatérien, on peut, à la façon de Whipple, faire une sorte de résection cunéiforme de la tête du pancréas qui en facilite la suture. Si, au contraire, la tumeur est plus volumineuse, et nettement développée dans la tête du

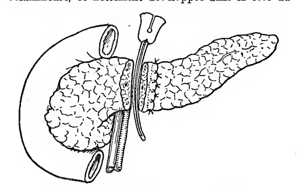


Fig. 5. — Section du pancréa au niveau de l'isthme.

pancréas, il faut, sans aucun doute, sectionner le pancréas au niveau de l'isthme : on peut facilement glisser sous la glande un instrument mousse qui la soulève et en facilite la section (fig. 5).

De toute façon, l'hémostase doit être minutieuse, et la coagulation sur pinces semble particulièrement avantageuse.

3° *Le traitement du moignon pancréatique* est une question qui a fait l'objet de multiples études.

Les Américains ont condamné de façon formelle l'abouchement intestinal du Wirsung ou de la tranche

pancréatique, en raison des risques mortels qu'il ferait courir à l'opéré (péritonite par désunion des sutures, pancréatite hémorragique par activation du suc pancréatique) (fig. 6). Ils laissent le moignon pancréatique suturé *in situ* et drainent au contact. Cette conduite trouve sa justification dans le fait que la sécrétion externe du pancréas n'est nullement nécessaire au point de vue de la physiologie digestive. Les examens post-opératoires, qui ont confirmé les recherches expérimentales, le prouvent : pratiquement, il n'y a pas de trouble de l'assimilation des

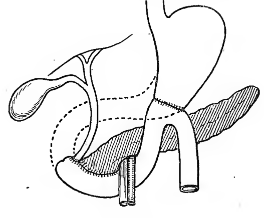


Fig. 6. — Implantation du moignon pancréatique et du cholédoque dans le duodénum.

graisses ni des albuminoïdes après ligature du Wirsung L'opéré de Lefèvre avait augmenté de 6 kilogrammes en six mois, et celui de Whipple, de 30 livres deux ans après l'opération.

Toutefois, je dois signaler deux succès de l'implantation intestinale du Wirsung : un cas cité par Whipple sans aucune référence et un opéré de Roscher.

Si l'on utilise la technique de Whipple, il faut suturer les tranches pancréatiques en les rapprochant par des points au fil non résorbable.

Si, à la façon de Lefèvre, de Brunschwig, de Crile, on sectionne l'isthme du pancréas, le plus simple est de réaliser une suture en chaînette de la tranche au fil non résorbable (voire même au fil métallique : Crile), en ayant soin de lier le Wirsung isolément lorsqu'on le distingue nettement sur la tranche de section.

L'abouchement à la peau, préconisé autrefois par Tuffier, Sauvé, ne paraît pas facile à réaliser et n'a jamais été utilisé, à ma connaissance.

D'autres modalités techniques ont été utilisées : Mallet-Guy abouche le moignon pancréatique dans un « petit estomac » constitué aux dépens de l'antre pylorique et dans lequel viennent s'ouvrir la vésicule biliaire et une anse jéjunale. Bergeret, Audouin font d'abord une cholécystostomie. Puis, sur le malade déjauni, ils pratiquent, dans un second temps, une gastrectomie type Polya et une implantation cholédoco-jéjunale. Le champ opératoire se trouverait ainsi dégagé pour le troisième temps de duodéno-pancréatectomie.

Quelle que soit la technique utilisée, il est inutile de souligner l'intérêt de l'anesthésie loco-régionale ; toujours suffisante pour le premier temps opératoire, elle peut également, avec le complément d'une anesthésie de base, permettre de mener à bien le temps d'exérèse.

Le drainage de la loge pancréatique (drain et mèche s'impose évidemment après l'ablation du duodéuo pancréas.

Je crois enfin que les soins post-opératoires (glucose intraveineux en perfusion, transfusious, toni-cardiaques, extrait hépatique, etc...) doivent être minutieusement appliqués. Les sulfamides seraient, d'après Crile, efficaces à titre préventif contre l'angiocholite.

Au terme de cette étude, je voudrais répéter avec Lefèvre : « La duodéno-pancréatectomie est une opération délicate, mais possible, non choquante, qui peut être tentée, qui doit être tentée. »

C'est une opération logique, bien réglée : sa gravité n'est pas niable, mais on peut espérer l'atténuer en intervenant plus précocement chez des sujets plus résistants. Il ne paraît pas excessif de redire en 1944 ce que M. Sauvé disait en 1907 : la duodéno-pancréatectomie céphalique doit devenir l'opération de choix des néoplasmes de la tête du pancréas et de l'ampoule de Vater.

Sans doute, faudra-t-il enregistrer de pénibles échecs dans cette chirurgie qui n'en est encore qu'à ses premiers balbutiements, mais quelle ne sera pas la joie du chirurgien qui pourra, avec la même légitime fierté que Whipple, voir vivant et en bonne santé, trois ans après l'opération, un de ses opérés !

CANCERS DE L'ESTOMAC PERFORÉS EN PÉRITOINE LIBRE

PAR

J.-C. RUDLER

Chirurgien des hôpitaux de Paris

Après l'excellent travail de J. Chavannaz et S. Radoievitch, après les importants relevés de Ian Aird, de Mc-Nealy et Hedin, il peut sembler inutile d'écrire encore sur cette question. Je m'y suis décidé cependant, à propos de deux cas personnels, parce qu'une enquête auprès de mes collègues chirurgiens de garde des hôpitaux de Paris m'a permis de réunir sept cas inédits, parce que mes lectures m'ont appris des notions dont pourront profiter ceux qui ne se sont pas encore intéressés de près à la question, parce qu'enfin la pratique de plus en plus répandue de la gastrectomie d'urgence dans les perforations d'ulcus doit peut-être faire envisager sous un angle nouveau le traitement chirurgical des perforations de cancers gastriques.

Voici tout d'abord mes deux observations :

Observation I. — Maurice V..., quarante-sept ans.

Examiné le 10 mai 1941, à Bichat (service Porte), à la dixième heure d'un syndrome typique de perforation gastrique, survenu quelques heures après le repas du soir, avec passé digestif récent (six mois) et bon état général.

Radiographie : pneumopéritoine.

Intervention immédiate, sous anesthésie généraleà l'éther.

Compte rendu :

Cœliotomie médiane sus-ombilicale.

Quantité importante de sérosité trouble dans la grande cavité. Énorme estomac distendu. Une masse calleuse du volume du poing occupe la région pyloro-duodénale.

L'estomac est, à ce niveau, replié sur lui-même, suivant une charnière représentée par le pylore, de telle façon que la face antérieure de l'antre est appliquée sur la face antérieure de la première portion du duodénum. Cet accolement est aisément libéré au doigt, et l'on trouve alors deux perforations : l'une, lenticulaire, de la face antérieure de D. I ; l'autre (50 centimètres), de la face antérieure de l'antre. Par cette dernière s'écoule un flot de liquide gastrique brunâtre, mêlé de débris alimentaires variés et non digérés. Aspiration de un litre de contenu gastrique.

La suture de ces deux perforations dans une masse calleuse serait aléatoire ; une gastro-entérostomie complémentaire serait, en tout cas, indispensable. On préfère exécuter une gastrectomie, qui n'est pas facile : mésos infiltrés, œdématiés, ganglions très volumineux, adhérences serrées du pylore et de D. I à la tête du pancréas. Hofmeister-Finsterer, drain sous-hépatique. Paroi en un plan aux crins doubles.

Diagnostic opératoire :

Perforation d'un double ulcère calleux.

Suites opératoires :

La pièce ne fut malheureusement pas examinée.

Les suites immédiates furent simples, malgré quelques incidents pulmonaires.

Le malade quitte l'hôpital au bout de trois semaines.

Cinq mois après, il revient pour douleurs, vomissements, amaigrissement extrême.

Radiographie : sténose de la bouche de gastro-jéjunostomie.

Deuxième intervention, le 21 octobre 1941.

On utilise la première incision.

Dès l'ouverture du péritoine pariétal, flot d'ascite. Carcinose péritonéale généralisée. D'innombrables nodules cancéreux parsèment l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, les mésos, le foie, le péritoine pariétal. L'anastomose gastro-jéjunale semble prise dans une gangue de ciment inséparable de la paroi.

On referme après prélèvement d'un nodule hépatique et d'un noyau intrapariétal (plusieurs de ces noyaux étaient visibles dans le tissu cellulaire sous-cutané).

Examen histologique (Dr Feyel) :

Sur l'un des bords du fragment hépatique, on trouve des cellules néoplasiques mucipares volumineuses, métastase d'un épithélioma digestif.

Au niveau de la peau, dans le tissu cellulaire sous-cutané, on retrouve les mêmes cellules volumineuses indépendantes, provenant de la même origine.

OBS. II. — Mme Marie P..., soixante-cinq ans.

Examinée le 30 mai 1944, à Bichat (service Porte).

Trois heures après son dîner, la malade, étant au lit, est réveillée par une douleur brutale au creux épigastrique.

Passé gastrique récent (trois mois), mais recrudescence des gastralgies depuis quelques jours.

État général très mauvais : pouls rapide et mal frappé. Syndrome typique de perforation d'ulcus.

Radiographie : pneumopéritoine.

Intervention immédiate, sous anesthésie générale à l'éther.

Compte rendu :

Cœliotomie médiane, sus-ombilicale.

Faible quantité de liquide blanchâtre dans la grande cavité. Perforation lenticulaire à bords très minces de la face antérieure de la petite courbure, en regard de l'arrivée du pédicule coronaire stomachique, au milieu d'une tumeur très étendue, remontant presque jusqu'au cardia, atteignant en bas la région pylorique.

Adénopathie du petit épiploon. Mais tumeur et ganglions sont mobiles, et la gastrectomie serait techniquement possible si l'état général de la malade le permettait.

Le foie a tendance à recouvrir la perforation ; on le décolle au doigt, et on aspire un demi-litre de bouillie de titane absorbée par la malade depuis le début de la crise : ce qui explique la coloration blanchâtre de l'épanchement péritonéal.

Fermeture difficile et précaire de la perforation : un plan total en X au lin, des points séro-séreux qui déchirent, épiplooplastie.

Mise en place d'un petit Mikulicz à une mèche, qui prend point d'appui de droite à gauche sous le foie, contre le petit épiploon, contre la face antérieure de l'estomac, au-dessous de cette suture peu satisfaisante, pour établir un barrage vers la grande cavité.

Paroi en un plan aux bronzes.

Diagnostic opératoire :

Cancer perforé.

Suites opératoires :

Les suites immédiates furent simples et apyrétiques.

Le 8 juillet 1944, M. le professeur Petit-Dutaillis réopère la malade. Voici le compte rendu opératoire qu'il a bien voulu me communiquer :

Opérateur : Professeur Petit-Dutaillis ;

Aide : M. Galley ;

Anesthésie : rachi (percaïne).

Diagnostic opératoire : néoplasme de l'antre pylorique ;

Intervention : gastrectomie.

A l'ouverture du ventre, après libération de quelques adhérences hépatiques, on tombe sur une tumeur de l'antre, propagée à la petite courbure, avec un gros paquet ganglionnaire dans le méso de la coronaire, remontant jusqu'au voisinage de l'œsophage. On hésite d'abord à faire l'exérèse, mais, étant donnée l'absence de métastases péritonéales, on se décide pour la gastrectomie large. Section première du pylore, après libération de la grande courbure. Il n'existe ni ganglions rétro-pyloriques, ni ganglions sous-pyloriques visibles. Fermeture du duodénum par le procédé habituel. Section de la coronaire au ras du pancréas. On rabat la partie supérieure du groupe ganglionnaire vers le bas, en dépouillant la petite courbure. Gastrectomie très large. Fermeture partielle de la partie supérieure de la tranche gastrique, suture difficile, car on a été forcé de faire la résection au ras du clamp, le néoplasme se prolongeant jusqu'au voisinage du cardia. Abouchement des deux tiers inférieurs au jéjunum. En enlevant le clamp, on s'aperçoit qu'une partie de la tranche gastrique n'a pas été suturée, et, en réalité, la tranche remonte, à ce niveau, sur le cardia. Comme on risque de provoquer une sténose en la suturant, on l'abouche à la partie supérieure du jéjunum par une incision spéciale. Malgré cela, la suture remonte un peu sur l'œsophage ; l'étanchéité est douteuse, bien qu'on ait fixé l'anse jéjunale au diaphragme. Dans ces conditions, on laisse deux mèches et un drain au contact de la suture. Sulfamidation de la plaie.

Examen histologique (Dr Messimy) :

Épithélioma pseudo-glandulaire typique, ganglions envahis de très nombreuses métastases cancéreuses (résumé).

Suites opératoires :

Le surlendemain, signes toxiques graves. Tempéra-

ture : 39°,4. Syndrome d'embolie de la bifurcation aortique. La malade meurt en quelques heures, et l'autopsie confirme l'existence d'un volumineux thrombus de la bifurcation de l'aorte.

***

Ces deux observations schématisent les deux possibilités opératoires principales qui s'offrent au chirurgien : la gastrectomie immédiate, la suture de la perforation suivie d'une gastrectomie secondaire.

Dans les deux cas, les malades ont guéri de la perforation, mais leur survie fut courte. Le premier est mort cinq mois après d'une véritable explosion carcinomateuse. Devant ces lésions d'autant plus surprenantes qu'aucune métastase péritonéale n'était visible lors de la première intervention, il faut se demander si la perforation d'un cancer gastrique ne risque pas d'amener un ensemencement massif de cellules cancéreuses dans toute la cavité abdominale. Quand on a vu et palpé ces tumeurs ulcérées, friables, nécrotiques, baignant dans une grande quantité de liquide gastrique (un litre dans ce cas), on ne peut s'empêcher de penser que ce liquide doit contenir en suspension de nombreux fragments de tumeur, ou tout au moins des éléments cellulaires, tout prêts à se greffer sur le péritoine pariétal ou viscéral, à la faveur de leur irruption dans la grande cavité, à travers la perforation.

Presque toutes les observations actuellement publiées sont malheureusement muettes sur les suites éloignées des interventions, si bien que je n'ai pu trouver confirmation de cette hypothèse ; mais elle deviendrait certitude si l'examen du culot de centrifugation du contenu gastrique, aspiré pendant l'opération, y montrait la présence de nombreuses cellules néoplasiques. Cela justifierait certaines précautions opératoires sur lesquelles je reviendrai.

La deuxième malade est morte après une gastrectomie secondaire, d'une complication exceptionnelle et imprévisible. Sans cet accident, la survie aurait sans doute été de longue durée, puisque aucune métastase n'était visible ou palpable, et que les ganglions avaient pu être enlevés en totalité.

***

Cette expérience brève, mais qui n'est après tout qu'à demi décourageante, m'a incité à des recherches complémentaires.

D'une part, je me suis adressé à mes collègues du Bureau central, chirurgiens de garde. D'autre part, j'ai lu les principaux travaux parus sur la question.

L'enquête auprès des chirurgiens de garde m'a permis de découvrir sept nouvelles observations inédites ; je les dois à MM. Cordier, Couvelaire, Jean Gosset, Merle d'Aubigné et Billet, Mialaret, Poilleux, que je prie de trouver ici mes remerciements.

Sur ces sept cas, il y a trois gastrectomies et quatre sutures ; en voici le résumé :

Obs. III (gastrectomie). — Henri C..., soixante-sept ans, opéré à Tenon, le 9 janvier 1943.

Syndrome typique de perforation, sans aucun passé digestif, mais précédé d'un amaigrissement considérable. État général satisfaisant.

Intervention à la cinquième heure, sous anesthésie locale.

Tumeur de l'antre pylorique, grosse comme deux poings, que l'on ne sentait pas derrière la contracture. Perforation sphacélique. Suture impossible. Polya prémésocolique facile et rapide (cinquante minutes).

Suites d'abord parfaites, puis fistule duodénale secondaire et décès au treizième jour.

A l'autopsie : désunion complète du moignon duodénal.

Obs. IV (gastrectomie). — H..., soixante-quatorze ans, opéré à Necker, en 1943.

Syndrome typique de perforation, avec antécédents de longue durée.

Intervention à la huitième heure. Anesthésie locale.

Perforation lenticulaire de la face antérieure de l'estomac, au milieu d'une zone calleuse, large comme la main. Autour de la perforation, soulèvement mamelonné de la paroi gastrique. Polya typique et facile.

Suites opératoires d'abord très simples, mais décès au neuvième jour, en quelques heures, qui reste inexpliqué, car l'autopsie n'a pu être faite. L'opérateur pense à une désunion des sutures, bien que celles-ci aient été particulièrement soignées en raison de l'échec précédent.

Obs. V (gastrectomie). — Basile P..., trente-sept ans, opéré à Boucicaut, le 28 janvier 1939.

Syndrome typique de perforation.

Intervention sous anesthésie générale à l'éther.

Gros néoplasme perforé de la région pylorique.

Suture impossible.

Gastrectomie.

Polya-Hofmeister.

Décès le lendemain.

Obs. VI (suture). — Louise D..., cinquante-quatre ans, opérée aux Petits-Ménages, le 25 décembre 1941.

Syndrome typique de perforation, avec antécédents gastriques récents et amaigrissement considérable.

Intervention à la septième heure. Anesthésie générale à l'éther.

Perforation haut située de la petite courbure, au milieu d'une masse néoplasique. Suture et épiplooplastie. Un drain au contact.

Dans les suites opératoires, la malade reste fatiguée, subfébrile, l'abdomen ballonné.

Fistule gastrique précoce, qui persiste après l'ablation du drain au quatrième jour.

Décès dix-neuf jours après l'intervention.

Obs. VII (suture). — H..., soixante-sept ans, opéré à Bichat, en 1932.

Malade hospitalisé en médecine, syndrome abdominal assez fruste depuis vingt-quatre heures, mais évoquant cependant la probabilité d'une perforation gastrique.

Intervention sous anesthésie générale à l'éther.

Perforation (pièce de cinquante centimes), au milieu d'une tumeur de l'antre pylorique, face antérieure. Gros noyau hépatique métastatique. Suture. Drain.

Guérison opératoire, mais mort quelques mois après par généralisation.

Obs. VIII (suture). — F..., soixante-cinq ans, opérée à Cochin, en 1935.

Syndrome de perforation.

Intervention sous anesthésie générale à l'éther.

Perforation au niveau de la petite courbure, dans une masse tumorale prépylorique cartonnée. Biopsie. Suture.

Guérison opératoire.

Malade non revue ultérieurement.

Histologiquement : épithélioma pseudo-glandulaire typique.

Obs. IX (suture). — Observation recueillie grâce à l'obligeance de M. Claude, externe des hôpitaux.

François G..., cinquante-huit ans, opéré à Saint-Antoine, le 24 février 1939.

Syndrome typique de perforation gastrique, après un effort violent. Température 39°,5. Pas de pneumopéritoine à la radioscopie.

Antécédents gastriques depuis deux ans.

Intervention à la cinquième heure.

Peu de liquide dans l'abdomen. A la partie inférieure de la petite courbure, zone cartonnée et friable, large comme deux pièces de 5 francs, avec perforation grosse comme une tête d'épingle en plein centre. L'estomac est très distendu (volume d'une tête). L'aspiration en retire un litre de liquide. Suture. Gastro-entérostomie transmésocolique. Drain. Paroi en un plan.

Suites opératoires très simples.

Deuxième intervention le 5 avril 1939. Gastrectomie en utilisant la gastro-entérostomie antérieurement pratiquée.

Décès le lendemain.

Examen histologique : néoplasme.

***

En plus de ces observations inédites, la littérature médicale en apporte plusieurs autres, isolées, ainsi que trois articles importants qui ont jalonné les étapes récentes de la question.

C'est d'abord celui de J. Chavannaz et Radioevitch, très remarquable et très complet, avec 47 observations détaillées (1928) ; c'est ensuite celui de Ian Aird (1) (1935), fort intéressant, mais auquel on pourrait reprocher d'être surtout un plaidoyer tendancieux pour la distinction peut-être artificielle en « ulcéro-cancers » et « cancers primitifs » perforés ; enfin le travail de McNealy et Hedin (17) (1938) a l'avantage considérable de rapporter, sur 3 289 cancers de l'estomac admis en douze ans dans deux hôpitaux, 133 cas inédits ; mais malheureusement les perforations en péritoine libre, en péritoine cloisonné et dans un viscère voisin sont mêlées de telle sorte qu'il est pratiquement impossible d'isoler avec certitude les cas qui nous intéressent.

Tels quels, ces documents permettent de dégager un certain nombre de faits.

La *fréquence* des perforations cancéreuses en péritoine libre est minime. D'après un contrôle rigoureux des observations publiées, elle peut être évaluée à 2 ou 3 p. 100 des cas de cancers gastriques. Par rapport aux perforations d'ulcus, les documents pour l'apprécier sont rares. Cependant, Kuhlmann (13), sur 104 perforations d'ulcère simple, trouve deux perforations de cancer. Personnellement, sur une trentaine de perforations d'ulcus observées en quatre ans de chirurgie de garde, je compte les deux perforations de cancers qui font l'objet de cet article.

Il n'en reste pas moins que tout médecin, que tout chirurgien peut être amené à rencontrer, une ou plusieurs fois dans sa carrière, cette urgence abdominale. Sur dix de mes collègues, chirurgiens du Bureau central, interrogés par moi, quatre seulement n'avaient jamais eu l'occasion d'opérer un cancer gastrique perforé.

Le *sexe* masculin est le plus souvent atteint, dans la proportion de 3 à 1 (Chavannaz et Radoievitch, Aird), 116 hommes contre 17 femmes (McNealy et Hedin), 6 hommes pour 3 femmes dans les cas rapportés ici.

L'*âge* est celui du cancer, de quarante à soixante ans ; mais, si l'on ne s'étonnera guère de rencontrer cet accident à un âge plus avancé, jusqu'à quatre-vingts ans (McNealy), il est par contre bien important de savoir qu'il peut survenir chez des jeunes : vingt-trois ans (Czerny), vingt-cinq, trente ans ; l'étudiant en médecine de Yamamoto (24) avait vingt-sept ans.

Notion à retenir : le jeune âge du sujet ne constitue nullement un élément de présomption en faveur de la nature ulcéreuse d'une perforation gastrique.

Les *causes immédiates* ne sont pas toujours évidentes.

Dans la moitié environ des cas, cependant, un effort ou un traumatisme peut être incriminé : traumatisme direct le plus souvent, tel que tubage, gastroscopie, repas baryté en vue d'exploration radiologique [Ce dernier mécanisme serait particulièrement fréquent pour Gérard (9) ; il est aussi en cause chez un médecin cité par Bariéty (2)], ou même repas simple (la perforation survient trois ou quatre heures après) ; effort violent, en particulier pour tousser, pour aller à la selle, pour marcher ou courir ; unique en son genre jusqu'à présent est l'infortunée victime citée par McNealy et Hedin, qui — on devine avec quelle ardeur — « *was cheering at a baseball game* ».

Dans l'autre moitié des cas, on ne trouve pas de cause déclenchante. 50 p. 100 des malades de Aird étaient au lit. Doit alors être discutée la question de la *pathogénie*, qui est loin d'être sans intérêt pour le chirurgien.

Tout d'abord, y a-t-il des perforations *diastatiques* comme on les observe au niveau du côlon en amont d'un cancer sténosant, c'est-à-dire des déchirures gastriques par distension au cours d'une sténose cancéreuse du pylore ?

Je n'en ai trouvé aucune observation démonstrative, même dans la thèse de Jullion (11), qui cite une rupture de l'estomac au voisinage d'une tumeur sténosante du pylore. Celle d'Okinczyc (19) n'avait pas davantage emporté la conviction de mon maître P. Duval, qui pensait, d'après les coupes, qu'il s'agissait d'un ulcère aigu perforé, et que ce cas ne permettait pas « d'introduire dans la nosographie la perforation diastatique de l'estomac ». *A priori*, la chose n'est pas impossible, quoique la sténose néoplasique se constitue rapidement et qu'il y ait plutôt hypertrophie qu'amincissement de la musculeuse gastrique. Mais le moins qu'on puisse en dire est qu'elle est exceptionnelle.

Le plus souvent, la perforation se fait en plein milieu de la tumeur. Certains chirurgiens allemands [Baumann, Wuttke (23)] pensent qu'elle est propre aux cancers qui creusent vers la profondeur et se nécrosent plus qu'ils ne prolifèrent. Dans l'ensemble, on admet le rôle du sphacèle de la partie centrale mal irriguée de la tumeur [Pissavy, Colombe et Schutzenberger (21)].

Mais la prédominance des formes ulcératives a fait soulever la question de l'ulcéro-cancer. Ian Aird, en particulier, développe une ingénieuse argumentation, basée sur l'étude de l'histoire clinique plus ou moins brève, des caractères macroscopiques de la perforation, et de l'acidité gastrique. Il distingue ainsi les ulcéro-cancers perforés, avec acidité gastrique élevée et long passé digestif, et les cancers primitifs avec acidité faible ou nulle et passé digestif récent. Ces discussions ont moins d'intérêt depuis les travaux de Gutmann. Il faut cependant en retenir deux faits d'une grande importance pratique :

D'une part, le risque non négligeable de confondre ulcus et cancer perforé. Déjà, Milianitch et Radoievitch (16) insistaient sur la fréquence probable des malades opérés d'ulcus perforé puis perdus de vue, et porteurs d'un néoplasme. Ils demandaient que l'on fît une biopsie

dans toute perforation d'ulcère reposant sur une base indurée. Ma première observation, une autre tout à fait comparable de Cibert (4) sont en faveur de cette thèse. Sans doute, 12 des 19 estomacs enlevés d'urgence par Mialaret ne montraient-ils que des lésions typiques d'ulcus, mais cette série est encore courte, et la pratique de la biopsie mériterait d'être adoptée systématiquement.

D'autre part, il faut savoir que, dans certains cancers gastriques perforés, l'acidité est normale ou exagérée (30 p. 100 des 53 cas de McNealy et Hedin où cette recherche a été faite) ; dans d'autres, il y a hypo- ou anachlorhydrie. On peut considérer avec une quasi-certitude que le contenu gastrique des seconds est beaucoup plus infecté et virulent que celui des premiers. Il est très facile, pendant l'intervention, d'acquérir une opinion approximative sur l'acidité en faisant étudier au papier tournesol le liquide retiré par aspiration ; les résultats obtenus peuvent dicter des précautions opératoires particulières.

Le *tableau clinique* est le plus souvent identique à celui de la perforation d'ulcus, si bien que l'on pose ce dernier diagnostic ou que l'on fait les erreurs de diagnostic usuelles dans ce cas : appendicite, cholécystite, etc... Aird ne trouve que cinq observations où le diagnostic pré-opératoire exact ait été porté.

Cependant, McNealy et Hedin disent qu'il fut fait et vérifié dans 42 cas (31,6 p. 100) de leur série, dont 35 perforations en péritoine libre. On se demande sur quels signes on a pu l'affirmer avec une telle fréquence. Rien, dans la douleur brutale, dans les signes généraux dans l'examen physique, dans l'anamnèse, n'est absolument caractéristique du cancer ; pas plus que le pneumopéritoine visible sur la radiographie dans mes deux cas, dans 24 cas sur 35 de McNealy et Hedin.

Le jeune âge, nous l'avons vu, ne doit pas faire éliminer l'hypothèse de néoplasme. Sans doute, on peut parfois noter un amaigrissement récent et important, signe de valeur pour McNealy et Hedin ; une hématémèse ; une adénopathie sus-claviculaire (7,5 p. 100 des cas, *id.*). Si, en même temps, l'histoire clinique est récente, on aura rassemblé des signes de forte présomption, mais non de certitude. Une tumeur palpable serait un signe d'une autre valeur ; mais il est exceptionnellement constaté, la contracture gênant la palpation profonde.

Le diagnostic ne peut donc être que soupçonné parfois, dans les formes à symptomatologie bruyante. Il n'en est pas de même dans certains aspects décrits par Aird sous le nom de perforations silencieuses, dont il rassemble 23 cas. La douleur initiale serait ici atténuée ou absente, de même que la contracture. Le tableau clinique se résumerait à une pâleur subite, l'anxiété, l'accélération du pouls avec hypothermie ; à l'examen, distension ascitique de l'abdomen, et souvent tumeur palpable. Ces formes surviennent vraisemblablement chez des cachectiques, incapables de réactions vives ; et cette hypothèse est confirmée par des autopsies rapportées par Aird, dans lesquelles il n'y avait même pas de signes de réaction péritonéale.

L'évolution habituelle, sans intervention, quelle que soit la forme clinique, se fait vers la mort en vingt-quatre à quarante-huit heures, parfois moins (six heures), parfois beaucoup plus tard, dix jours, six semaines (Aird). La localisation secondaire de l'épanchement est exceptionnelle.

Traitement. — L'indication opératoire n'est habituellement pas douteuse. L'abdomen ouvert, la première question qui se pose est celle du *diagnostic opératoire* exact.

Il est parfois évident. Il l'était dans mon deuxième cas, par l'étendue et l'aspect de la tumeur. Il l'est *a fortiori* lorsque l'exploration montre des métastases péritonéales ou hépatiques ; on doit être plus réservé pour les adénopathies qui sont bien souvent volumineuses et fixées, bien que seulement inflammatoires, dans l'ulcère.

Ce qui importe pour faire plus souvent un diagnostic correct, c'est de *penser à la possibilité du cancer perforé.* On a trop l'habitude d'opérer des perforations d'ulcus, et l'on n'évoque même pas une autre possibilité devant une lésion perforante de l'estomac. C'est ce qui m'est arrivé dans mon premier cas, où j'aurais dû soupçonner le cancer si j'avais été mieux averti de la question.

Peut-on se baser sur les caractères macroscopiques des lésions ? Leur *siège* n'a rien de caractéristique. Dans la majorité des cas, la tumeur occupe la région antro-pylorique ou la petite courbure, et la perforation siège sur la face antérieure. Or ce sont des localisations typiques de l'ulcère perforé. Et la statistique de Mc Nealy et Hedin ne comporte-t-elle pas, à côté de 45 cancers de la petite courbure et de 28 de la région prépylorique, 20 cancers du cardia, 11 de la grande courbure, 21 occupant des régions variées de l'estomac ? A vrai dire, aucune partie de l'estomac n'est à l'abri, aucune localisation ne facilite le diagnostic exact.

Les *caractères de la tumeur* ne permettront pas toujours l'affirmative ; même à froid, il est bien difficile souvent de dire cancer ou ulcère calleux. Dans la perforation s'ajoutent l'œdème des mésos, la poussée inflammatoire qui fixe les lésions, les fait paraître plus dures et plus étendues qu'elles ne le sont en réalité. Sauf dans les cas évidents, l'aspect macroscopique de la tumeur ne donnera donc que des présomptions.

Gérard (9) pense que la perforation ne ressemble pas à celle de l'ulcère. D'après lui, elle serait « étroite, allongée, souvent comme cachée sous un bourrelet de la tumeur ». Mais l'étude des observations ne confirme pas cette opinion. Souvent l'opérateur note une perforation à l'emporte-pièce, cratériforme, taillée à pic, avec des bords particulièrement épaissis ou même saillants ; mais, dans mon deuxième cas, j'ai été frappé par la minceur extrême des bords de la perforation, qui semblait s'être faite par usure de la paroi gastrique. De même, les dimensions sont celles de la perforation ulcéreuse : lenticulaire, 50 centimes, rarement davantage. Comme dans l'ulcère, elle peut être partiellement ou totalement obturée par le foie (comme dans ma deuxième observation), par l'épiploon, ou par un mécanisme plus complexe, comme dans ma première observation. La perforation est presque toujours unique. Aird ne relève que deux cas de perforations multiples, auxquels s'ajoute mon cas n° 1.

En résumé, le diagnostic opératoire ne peut souvent être que soupçonné ; on ne manquera pas de confronter les résultats de l'exploration abdominale avec les données de l'examen clinique et de l'interrogatoire, ce qui renforcera souvent les présomptions.

La *conduite à tenir* mérite d'être discutée à la lumière des résultats obtenus maintenant par les résections larges dans les ulcères perforés.

Jusqu'à présent, en effet, les rares gastrectomies d'urgence pratiquées (7 rassemblées dans le mémoire de Aird, 7 dans celui de McNealy et Hedin, auxquelles il faut ajouter les 3 cas rapportés ici) l'ont été par *nécessité.* Devant les difficultés extrêmes ou l'impossibilité de la suture, devant la nécessité fréquente de faire une

gastro-entérostomie complémentaire, l'opérateur se décide presque à contre-cœur pour l'exérèse.

Or l'expérience qu'ont acquise maintenant les chirurgiens de la gastrectomie d'urgence dans les ulcères perforés devrait certainement les rendre plus hardis dans le traitement des perforations cancéreuses.

Les résultats de la suture sont d'ailleurs très mauvais. Je trouve dans la statistique de Aird 25 sutures, avec ou sans drainage, combinées ou non à une intervention complémentaire (excision locale, gastro-entérostomie, jéjunostomie), avec 17 morts opératoires, soit les deux tiers. Dans la série de McNealy et Hedin, trois guérisons opératoires sur 23 sutures.

Ces échecs sont dus à la mauvaise qualité des tissus, à la fois durs et friables, à la quasi-impossibilité où l'on se trouve parfois de fermer la perforation. Dans mon deuxième cas, la suture était précaire; elle a cependant tenu, puisque l'opérée n'a pas présenté de fistule gastrique post-opératoire; mais j'avais été obligé d'établir un barrage de gaze vers la grande cavité.

On ne peut espérer une amélioration de ces résultats dans une technique plus minutieuse de la suture, puisque c'est l'étoffe même qui est mauvaise.

La gastro-entérostomie complémentaire, destinée à soulager la suture en cas de perforation d'une tumeur sténosante du pylore, ne comporte, à mon avis, aucun avantage sur la gastrectomie (à moins, naturellement, que la tumeur soit inenlevable) ; passer un temps très long à suturer « quand même » une perforation en réalité insuturable, faire ensuite une gastro-jéjunostomie constitue une opération aussi longue et beaucoup moins satisfaisante qu'une gastrectomie. En outre, dans tous les cas où la tumeur suturée est extirpable, il faut faire une gastrectomie secondaire. Or ces interventions n'ont pas la relative bénignité des gastrectomies secondaires pour ulcère, car il s'agit de malades fatigués, toujours porteurs d'un néoplasme qui ne leur permet pas de retrouver un état général satisfaisant entre les deux temps opératoires. Pour un résultat heureux comme celui de Delagenière (6), combien d'échecs! Dans les 9 cas rapportés ici, deux gastrectomies secondaires avec deux morts ! On ne doit pas manquer de tenir compte de cette mortalité secondaire dans l'appréciation des résultats de la suture.

C'est donc vers des indications de plus en plus étendues de la gastrectomie immédiate que l'on devrait, à mon avis, s'orienter. C'est d'ailleurs l'opinion de M. le Dr Charrier (5), qui conclut, dans son rapport à l'Académie de chirurgie sur une observation de Laumonier, que « les indications de la gastrectomie doivent être poussées au maximum ».

On objectera que ses résultats ne paraissent pas très encourageants. Certes, les sept résections rassemblées par Chavannaz et Radoievitch, et reprises par Aird, avaient apporté sept guérisons. Mais il s'agissait de cas isolés, publiés par leurs auteurs *parce que* c'étaient des succès opératoires. Déjà, la statistique intégrale de McNealy et Hedin ne donne plus que cinq guérisons sur sept Polya. Les cas que je rapporte ici montrent bien que, même entre les mains d'excellents techniciens, cette chirurgie réserve de fâcheuses surprises (une mort de shock opératoire, deux par désunion des sutures).

C'est qu'il s'agit souvent de malades âgés, amaigris ou cachectiques, donc fragiles ; et la tendance au « lâchage » des sutures gastro-intestinales chez les cancéreux gastriques est bien connue.

On peut cependant espérer améliorer les résultats de ces gastrectomies, alors que l'on ne peut rien, comme je l'a dit, pour rendre plus sûre la simple oblitération de la perforation dans des tissus insuturables.

On améliorera les résultats des gastrectomies, d'une part, par une bonne préparation des opérés et une anesthésie adéquate ; d'autre part, par la perfection de la technique.

La préparation de base, Mialaret l'a très justement dit à propos des perforations d'ulcus, est toujours réalisable. Mieux vaut attendre les quatre-vingt-dix minutes nécessaires à une bonne préparation à la scopolamine-morphine, pendant lesquelles on injectera en outre du sérum et des toniques cardio-vasculaires, et opérer sous anesthésie locale, avec deux aides, dans un « climat » opératoire favorable, que d'intervenir hâtivement, sous prétexte d'urgence, sur un malade non préparé, qui va pousser, saliver et asphyxier sous l'éther.

La technique sera très minutieuse, en particulier quant aux sutures.

La tendance des cancéreux de l'estomac à la désunion des sutures est peut-être liée, parmi plusieurs autres causes, à la fréquente virulence du contenu gastrique, virulence qui a toutes les chances d'être très grande lorsque le liquide est anachlorhydrique : d'où l'intérêt de faire chercher grossièrement le degré d'acidité au papier tournesol, des précautions encore plus attentives devant être prises en cas d'acidité faible ou absente.

De toute façon, le liquide épanché devra être complètement évacué par aspiration, dès le début de l'intervention, après obturation provisoire de la perforation par une grosse soie en X par exemple. On n'oubliera pas d'assécher le Douglas. Si le liquide est neutre ou alcalin, il serait opportun de faire un lavage de la cavité péritonéale au sérum, suivi d'une nouvelle aspiration. Autrefois on lavait volontiers le péritoine à l'éther ; peut-être faudrait-il revenir, dans ces cas, à cette ancienne pratique. En plus de ses avantages antiseptiques, ce lavage pourrait éviter dans une certaine mesure l'essaimage des greffes néoplasiques.

Après protection complète de la paroi et de la grande cavité par des champs, la gastrectomie sera menée de droite à gauche, avec résection de la totalité du grand épiploon par décollement colo-épiploïque.

La fermeture du moignon duodénal sera faite avec un soin extrême, en plusieurs plans, avec épiplooplastie complémentaire ; gants et instruments seront changés après ce temps.

Puis on remontera aussi haut qu'il faut pour dépasser largement les lésions. En principe, si l'état général le permet, rien ne s'oppose à la gastrectomie totale d'urgence, bien que je ne sache pas qu'elle ait encore été pratiquée.

L'anastomose gastro-jéjunale doit être exécutée sans qu'aucune goutte de liquide gastrique ne s'écoule, avec iodage des tranches de section, hémostase préalable. La suture bord à bord sera complétée par un et plutôt deux plans séro-séreux. A nouveau, on changera de gants et d'instruments.

Restent deux questions importantes : la sulfamidation intrapéritonéale et le drainage.

On ne peut conseiller de sulfamider systématiquement, car cette pratique comporte certainement des inconvénients (adhérences post-opératoires). Il paraît logique de le faire lorsque le liquide épanché est anachlorhydrique, et de s'en passer quand le liquide est acide.

Quant au drainage, je pense qu'il faut toujours laisser un drain tubulaire de sécurité, n'entrant pas en contact

avec les sutures ; la possibilité de désunion secondaire l'impose formellement.

Fermer la paroi de préférence en un plan.

***

Malheureusement, la technique ne résout pas tous les problèmes. Malgré toutes les précautions prises (quatrième observation), il faudra encore s'attendre à de pénibles déceptions. Ce n'est pas une raison pour se décourager. On goûtera aux succès une satisfaction plus grande.

***

La suture de la perforation ne doit être considérée que comme un pis aller.

Lorsque c'est l'état général du malade qui contre-indique formellement la gastrectomie (soit par cachexie antérieure à la perforation, soit par horaire trop tardif de l'intervention), on sera bien obligé de s'en contenter : mais la suture devra être précédée d'une excision partielle des bords de la perforation, en vue d'examen histologique. On notera en tout cas soigneusement le degré d'opérabilité de la tumeur, afin de réintervenir au plus tôt dans les cas favorables : rappelons le cas de H. Delagenière (6), qui fit une suture après résection du pourtour de l'orifice, une gastro-entérostomie postérieure, et quatre mois après une gastrectomie avec excision d'une partie de la paroi abdominale adhérente au cancer ; la malade vivait sans signes de récidive dix ans plus tard.

Lorsque la gastrectomie est techniquement impossible par suite de l'envahissement cancéreux d'organes de voisinage (pancréas, pédicule hépatique, petit épiploon), ou qu'elle semble inutile à cause de la présence de métastases (hépatiques en particulier), il faudra bien encore suturer. Nous trouvons là la seule indication de la gastro-entérostomie complémentaire : tumeur inopérable et sténosante du pylore. L'anastomose devra alors être faite le plus loin possible du néoplasme, qui n'aura que trop tendance à l'envahir.

Dans tous les cas, le drainage est *obligatoire*. Si la suture est satisfaisante, un drain tubulaire suffira. Sinon, il faut préparer un cloisonnement pour le « lâchage » éventuel ; et le meilleur moyen est la mise en place d'un petit sac de Mikulicz à une ou deux mèches, qui ne doit jamais être placé *au contact* de la suture, mais toujours *entre elle et la grande cavité*.

Dans les suites opératoires de ces sutures incertaines, l'aspiration gastrique continue par le tube de Wangensteen sera un adjuvant essentiel ; elle devra être prolongée huit, dix jours et même davantage.

***

Conclusions. — De l'état actuel de la question des perforations de cancers gastriques en péritoine libre, on peut retenir les points suivants :

1° Ces perforations, sans être fréquentes, ne sont cependant pas des raretés ; d'autant plus qu'un certain nombre de cancers perforés sont pris pour des ulcères perforés, traités par suture et abandonnés à eux-mêmes. Cette fâcheuse erreur de diagnostic et de traitement ne se produirait pas si les chirurgiens prenaient la peine de faire systématiquement, dans les perforations d'ulcus, une biopsie « de routine » (McNealy et Hedin) des bords de la perforation.

2° Leur traitement de choix est la gastrectomie immédiate, toutes les fois que l'état général et les conditions locales la permettent, et sous réserve d'une préparation convenable de l'opéré et d'une technique parfaite.

3° Cette proposition n'a pour but que d'amener une amélioration du pronostic *immédiat* de ces perforations, pronostic qui, de toutes façons, est très grave. Pour l'avenir, ces gastrectomies restent grevées de la mortalité éloignée sans doute lourde des gastrectomies pour cancer, d'autant plus qu'il s'agit de cancers déjà avancés dans leur évolution, et qu'en outre l'irruption du contenu gastrique dans la grande cavité favorise vraisemblablement l'essaimage de greffes néoplasiques dans l'abdomen.

Index bibliographique.

On trouvera dans l'article de Chavannaz et Radoievitch (*Revue de chirurgie*, 66, 111-180, 1928) une importante bibliographie.

Depuis ont paru de nombreux travaux ; nous ne citerons ici, parmi ceux que nous avons consultés, que ceux qui ont particulièrement servi à la rédaction de cet article.

1. Aird (Ian), Perforation des carcinomes gastriques dans la cavité péritonéale (*British Journal of Surgery*, vol. XXII, n° 87, janvier 1935, p. 545-554).
2. Bizard et Driessens, Perforation en péritoine libre d'un cancer gastrique étendu (*Annales d'anatomie pathologique*, t. XIII, n° 1, janv. 1936, p. 121-122. Discussion : Bariéty).
3. Bosquet, Meyers et Lepage, Limite plastique avec perforation dans l'arrière-cavité des épiploons (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, t. XXI, 254-256, février 1931).
4. Chapuy et Jeune, Perforation de néoplasmes gastriques (*Lyon médical*, an. 68, n° 46, 22, t. XI, 36. Une observation de Cibert).
5. Charrier, Rapport sur une observation de Laumonier (*Mémoires de l'Acad. de chir.*, séance du 8 mars 1939).
6. M. Delagenière, *Bulletins et Mémoires de la Société nationale de chirurgie*, séance du 24 janvier 1923.
7. Finsterer, Résection gastrique subtotale pour cancer avec perforation (*Wiener Medizinische Wochenschrift*, an. LXXXIV, n° 26, 23 juin 1934, et *Medizinische Klinik*, an. XXX, n° 30, 27 juillet 1934).
8. Fontan, Dervillée et Dupuy, Lymphocytome de l'estomac avec perforation (*Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, an. CX, n° 9, 31 mars 1933).
9. Gérard, Perforation du cancer de l'estomac (*Société belge de chirurgie*, in *Annales de la Société*, an. XXXII, séance du 21 octobre 35, rapport : Appelmans et Morelle), et *Journal belge de chirurgie*, an. XXXIV, n° 10, décembre 1935, p. 622-628 et *Le Scalpel*, an. LXXXIX, n° 20, 16 mai 1936, p. 633-639).
10. Guibal, Résections pyloro-gastriques pour perforation d'ulcus et de cancer (*Bulletins et Mémoires de la Société nationale de chirurgie*, t. LVI, p. 214-223, 1930).
11. Jullion, *Thèse de Lyon*, 1908-1909.
12. R.-E. McKechnie Jr et J.-T. Priestley, *Proc. Staff Meet., Mayo Clinic*, t. XII, p. 417-419, 7 juillet 1937.
13. Kuhlmann, Résection immédiate dans le traitement de la perforation en péritoine libre (*Strasbourg médical*, t. XCIII, p. 136-138, 25 février 1933).
14. Le Gac, *Bulletins et Mémoires de la Société des chirurgiens de Paris*, 30, III, 115, 1938.
15. Lozzi et Filippi, La perforation du carcinome gastrique en péritoine libre (*Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*, an. LII, n° 30, 26 juillet 1931, p. 903-943).
16. Milianitch et Radoievitch, *Mémoires de l'Académie de chirurgie*, 23 mai 1934.
17. McNealy et Hedin, Study and Report of 133 cases, (*Surgery, Gynecology, Obstetrics*, 67, p. 818-823, déc. 1938.
18. *New-England Journal of Medicine* : Carcinoma of stomach with perforation ; 1° Cabot case 20, 252, 210 : 1339-1341, 21 juin 1934 ; 2° Cabot case 18062, 206, 296-297, 11 février 1932 ; 3° Cabot case 14391, 199 : 998-1002, 15 novembre 1928.
19. Okinczyc, *Mémoires de l'Académie de chirurgie* 1er février 1939. Discussion : P. Duval.
20. Patel, Cancer de l'estomac perforé : gastrectomie (*Lyon chirurgical*, t. XXX, p. 444-445, 1933).
21. Pissavy, Colombe et Schutzenberger, *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, p. 897-1913.
22. Puech et Vidal, Cancer gastrique perforé en péritoine libre (*Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, in *Archives*, an. XIII, fasc. I, janvier 1932, p. 22-23).
23. Wuttke, Perforation en péritoine libre d'un cancer de l'estomac (*Zentralblatt für Chirurgie*, an. LIX, n° 35, 27 août 1932).
24. Yamamoto, Un cancer de l'estomac avec perforation aiguë dans la cavité abdominale (*Zentralblatt für Chirurgie*, an. LXV, n° 6, 5 février 1938, p. 319-324).

RÉFLEXIONS SUR UN POINT DE LA TECHNIQUE DE L'AMPUTATION ABDOMINO-PÉRINÉALE DU RECTUM SANS ABAISSEMENT

PAR

Jacques HEPP

L'amputation abdomino-périnéale reste encore actuellement l'intervention la plus fréquemment utilisée dans la chirurgie du cancer du rectum. Malgré le désir que l'on a de conserver aussi souvent que possible le sphincter anal et ses nerfs, et de procéder à une résection du rectum rétablissant la continuité et les fonctions naturelles, c'est cependant bien souvent à l'anus iliaque artificiel définitif qu'il faut savoir se résoudre si l'on veut donner aux malades des chances de longue survie sans récidives. Quoi qu'on ait voulu en faire accroire, la *restitutio ad integrum* après ablation de la tumeur n'est logique qu'en présence des cancers haut situés, au pôle inférieur à peine accessible à un toucher rectal très profond, et la plupart des cancers ampullaires obligent donc à renoncer à ce programme idéal.

De nombreux chirurgiens sont longtemps restés fidèles au procédé d'amputation abdomino-périnéale effectuée ou non sous couvert d'un anus artificiel, mais comportant l'abaissement au périnée du segment colique restant. Cet abaissement était considéré par eux comme facilitant la péritonisation du fond du bassin, le côlon venant y jouer en quelque sorte le rôle d'un piquet de tente autour duquel on amarrerait plus aisément le péritoine pelvien décollé. L'abaissement ne ferait pas qu'ajouter à l'aisance de la péritonisation; prenant la place du rectum absent, l'anse sigmoïde comblerait partiellement le centre de la grande cavité périnéale laissée par l'ablation, et hâterait par sa présence la cicatrisation progressive. Mais, outre le danger de nécrose éventuelle du segment pelvien abaissé sur lequel il faut tirer parfois, la conservation peut limiter l'étendue de l'exérèse sigmoïdo-rectale. Elle complique la péritonisation plutôt qu'elle ne la facilite, et peut obliger à la compléter par voie basse si, au cours des manœuvres périnéales, on craint d'avoir rompu celle effectuée aussi étanche que possible par voie haute.

Pour toutes ces raisons, la majorité des chirurgiens préfèrent, quand on renonce délibérément à tout rétablissement de continuité, effectuer l'amputation abdomino-périnéale sans abaissement. De l'ablation en un temps sans anus artificiel préalable, la technique est parfaitement codifiée. La section de l'intestin, lors de l'étape abdominale, en une zone délibérément choisie permet d'amener par contre-incision latérale le bout supérieur dans l'espace intercosto-iliaque, et de réaliser là un anus terminal de bonne continence, puisqu'il est effectué par une dissociation musculaire extrêmement étroite, *a minima*, permettant tout juste le passage de l'extrémité colique écrasée. Le bout inférieur est alors avec tout le segment sous-jacent refoulé dans le pelvis sous une étroite péritonisation, effectuée toute par voie abdominale sous le contrôle parfait de la vue. L'intervention en un seul temps est évidemment séduisante, mais elle suppose des conditions très favorables. Il n'est logique de la tenter que sur un malade assez jeune, résistant, ne présentant aucun phénomène d'occlusion, porteur d'une tumeur qui n'est à la fois ni trop volumineuse, ni trop infectée. Malgré ces avantages incontestés, elle n'a que de rares indications, la plupart des chirurgiens qui ont une grande expérience de la chirurgie rectale et de ses dangers préfèrent encore intervenir en deux temps.

La première étape est alors la création d'un anus artificiel, sur les bienfaits duquel nous n'avons pas à nous étendre ici. Chacun sait qu'il pare à une subocclusion menaçante et améliore, de ce fait, un état général parfois précaire; que, mettant au repos le segment de l'intestin sur lequel s'est développée la tumeur, il en facilite la désinfection par des irrigations quotidiennes. La simple dérivation associée à la vaccinothérapie permet d'obtenir parfois un assouplissement des tissus périnéoplasiques, de voir se libérer les tumeurs jusqu'alors étroitement fixées, et de rendre opérables celles qui, de prime abord, ne l'étaient nullement.

Que si, dans un premier stade, un anus sous-angulo-colique gauche a été créé, un petit problème technique, apparemment simple détail sans importance, mais susceptible en fait d'être gros de conséquences, se pose : quelle attitude prendre vis-à-vis du segment intestinal situé en aval de l'anus artificiel au cours de l'exérèse abdomino-périnéale sans abaissement ? Faut-il chercher à le supprimer en totalité ? Faut-il le conserver partiellement, soit hermétiquement clos dans la cavité péritonéale, soit ouvert à l'extérieur, et alors dans quelle incision ?

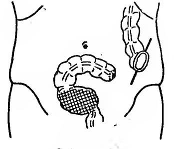


Schéma 1

C'est ce point de technique que nous voulons discuter particulièrement aujourd'hui. On peut répondre assez schématiquement que six solutions essentielles s'offrent au chirurgien. Parmi celles-ci, trois nous paraissent dangereuses, nous les savons responsables d'accidents graves, sinon mortels. Les trois autres, à l'inverse, peuvent légitimement être qualifiées de « sécurité » ; elles ont chacune leurs partisans convaincus.

Pour faciliter l'exérèse lors du temps abdominal de libération, l'idée est venue de longue date de diviser totalement l'intestin lors de la réalisation de la colostomie par incision sus-iliaque gauche, d'aboucher l'extrémité terminale du segment colique supérieur à la peau de la fosse iliaque, puis, après dégagement plus ou moins poussé, de fermer l'extrémité supérieure du segment recto-colique en cul-de-sac, de l'abandonner librement dans la cavité abdominale, réalisant ainsi une exclusion unilatérale ouverte au canal anal (schéma 1). Cette première solution de facilité peut avoir des effets désastreux. Nous l'avons vue responsable d'occlusion du grêle par adhérence au moignon colique enfoui, responsable d'accidents péritonéaux localisés dont la diffusion lors du temps abdominal d'ablation crée un risque mortel. Au surplus, elle est illogique, car, en procédant à l'occlusion de l'orifice supérieur du segment exclu, on se prive délibérément de toute possibilité d'irrigation du recto-côlon, et pratique-

ment de tous les avantages essentiels inhérents à la colostomie première.

S'il s'avère dangereux de laisser à demeure, libre dans la cavité péritonéale, une anse colique fermée en cul-de-sac, il est aisé d'imaginer les risques comparables que comporte la tactique suivante. Ici, c'est au cours du temps abdominal d'exérèse qu'on sectionne le sigmoïde non loin de l'anus artificiel. Il reste entre la section colique et la colostomie un court segment attenant à la paroi. On enferme l'extrémité abdominale en cul-de-sac sous plusieurs bourses d'enfouissement, réalisant une brève exclusion unilatérale ouverte, elle, dans la colostomie. Moins dangereux que le précédent, ce procédé

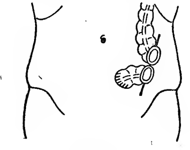


Schéma 2

comporte cependant, comme lui, un assez gros pourcentage de risques de désunion, d'accidents péritonéaux ou occlusifs. Nous croyons sage de tout faire pour éviter également d'y recourir (schéma 2).

Supprimer toute la portion du côlon sous-jacente à la colostomie en la désinsérant par voie médiane de l'incision latérale où elle est amarrée serait une façon élégante d'éviter tous les écueils. La chose n'est pas impossible, mais, même lorsqu'on a pris soin de séparer par un pont cutané les deux orifices de l'anus iliaque gauche, cette libération pariétale par voie médiane est laborieuse, difficile, aléatoire pour la vascularisation de la branche

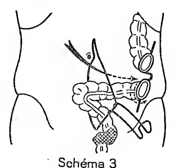


Schéma 3

supérieure afférente. S'il faut s'aider au cours de ces manœuvres de l'excision directe de la brèche iliaque gauche, on ajoute alors à l'intervention un temps septique qui l'allonge et l'aggrave. Une telle pratique est aussi préjudiciable que les deux autres et constitue, avec elles, la triade des artifices que nous estimons dangereux et qu'il faut savoir rejeter (schéma 3).

Les trois procédés dits de « sécurité » sont bien différents les uns des autres et n'ont pour point commun que le fait qu'ils aboutissent tous au premier temps à la constitution d'une colostomie laissée ouverte aux deux bouts et permettant des irrigations pré-opératoires classiques. Nous avons vu employer chacun d'eux par chacun des trois chirurgiens qui ont à Paris la plus grande expérience de la chirurgie rectale, M. Gaudart d'Allaines et nos maîtres, MM. Bergeret et Charrier.

Avec Lahey, Gaudart d'Allaines résout le problème ainsi. Pour enlever en totalité tout le segment recto-colique sous-jacent à l'anus artificiel sans risquer de porter dommage à celui-ci, c'est par voie médiane sous-ombilicale qu'en un premier temps opératoire également explorateur il constitue la colostomie. Elle est faite par section totale de l'anse sigmoïde et implantation séparée des extrémités coliques. La tranche de section du bout supérieur écrasé est passée, à travers une courte contre-incision, dans l'espace intercosto-iliaque; on l'amarre là et y place un tube de Paul. La tranche du segment inférieur sera fixée, elle, à la partie basse de l'incision médiane sous-ombilicale; une fois ouverte, elle permettra l'irrigation de la portion recto-colique porteuse de la tumeur. Ainsi garde-t-on les avantages de l'anus artificiel, évite-t-on les inconvénients de la situation iliaque gauche de ses deux branches. Il restera au second temps à circonscrire en réincisant la ligne médiane, l'orifice colique abouché, et auquel quelques anses grêles ou l'épiploon viennent parfois adhérer. Il sera aisé alors d'enfouir dans le pelvis toute l'anse recto-colique libérée, après recoupe le cas échéant, si elle est trop longue pour trouver aisément

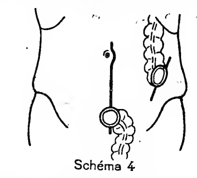


Schéma 4

place dans la concavité sacrée sous la péritonisation. Nous avons suivi deux fois cette technique avec succès ; mais, dans un cas, l'inoculation septique de l'incision médiane retarda beaucoup l'intervention seconde du fait d'une suppuration prolongée. Sans doute, cet accident doit-il être évité par une technique impeccable. Il n'en n'est pas moins vrai que, s'il survient, il constitue un reproche assez sérieux à la méthode. Par ailleurs, il enlève à la colostomie le caractère de simplicité qu'on aime à lui garder (schéma 4).

L'artifice imaginé par Charrier procède d'une conception toute différente. L'anus iliaque gauche est exécuté par l'incision sus-iliaque classique. Il est fait sur baguette ou, mieux, sur pont cutané. Puis l'intestin est sectionné en totalité avant le second temps opératoire. Au cours du temps abdominal, un aide sera chargé de l'évagination du cul-de-sac colique obtenu par la section de l'anse efférente à peu de distance de la colostomie par voie médiane. Pour faciliter cette évagination, on place d'avance dans la branche inférieure de l'anus artificiel un bouton anastomotique relié à une grosse soie; le cul-de-sac lié sur ce bouton pourra aisément être attiré à l'extérieur par le fil tracteur. Cette manœuvre ingénieuse est quand même un peu complexe et assez délicate. Elle amène au dehors le segment exclu, qui pourra se rétracter peu à peu, mais qu'i est parfois nécessaire (inconvénient mineur, à dire vrai).

de reséquer secondairement. Bien exécuté, ce procédé met sûrement à l'abri de toutes les complications péritonéales ou occlusives que peut engendrer la présence d'un cul-de-sac, d'un vase clos. Il est légitime de lui conserver une place de choix (schéma 5).

Notre maître, M. Bergeret, utilise volontiers une manœuvre dont la simplicité, la rapidité, la sécurité nous ont paru très remarquables dans les cinq cas consécutifs

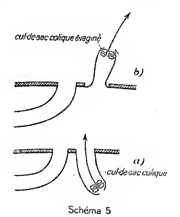


Schéma 5

où nous l'avons employé (quatre abdomino-périnéales, une opération d'Hartmann exécutée sous couvert d'anus iliaque gauche). La colostomie préalable est faite sur baguette en situation sous-iliaque habituelle. Au cours du temps abdominal de libération, la section colique est reportée le plus tard possible. Elle est exécutée entre deux éléments d'écraseur. La tranche de section inférieure est enfouie dans le bassin, sous le péritoine reconstitué. Quant à la tranche supérieure, elle est amenée, avec son élément

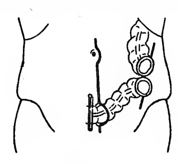


Schéma 6

d'écraseur, à la partie moyenne ou basse de l'incision médiane refermée par des points totaux. L'élément d'écraseur est enlevé du troisième au cinquième jour. Le segment colique intermédiaire est alors, de ce fait, ouvert aux deux extrémités. Il est remarquable de constater que l'orifice colique médian se rétracte spontanément assez vite et disparaît dans la paroi, où il s'oblitère peu à peu. Après quelques semaines, il n'y aura habituellement plus aucune sécrétion, ni aucune trace anormale à ce niveau. Dans le cas contraire, il est aisé d'aider à l'occlusion de l'orifice par cautérisation au nitrate d'argent ou électrocoagulation. Au pire, une résection partielle de l'extrémité de l'anse trop extériorisée, pratiquée au bistouri électrique sans anesthésie, peut être nécessaire. Nous n'avons jamais constaté d'accidents péritonéaux ou occlusifs liés à la présence de ce segment de côlon sous-pariétal à trajet transversal. Notons que la même technique peut être suivie dans une opération d'Hartmann, purement abdominale, faite sous couvert d'anus iliaque. Il est même logique de se demander si la portion du côlon ainsi respectée, et sans doute capable d'allongement, ne serait pas susceptible d'être utilisée secondairement pour un éventuel rétablissement de la continuité, qui n'aurait paru ni logique ni possible d'emblée, par intubation sous couvert de la colostomie persistante (schémas 6 et 7).

Des trois procédés de « sécurité », cette mise à la paroi, dans l'incision médiane, de la tranche de section supérieure de l'anse efférente de la colostomie iliaque gauche nous paraît constituer une solution élégante, simple et peu connue, à laquelle il est logique de recourir fréquemment.

Il nous a semblé que le problème posé par le devenir du segment colique situé en aval d'une colostomie iliaque gauche lors d'une amputation abdomino-périnéale du rectum sans abaissement méritait d'être évoqué, ne serait-ce que pour souligner l'ingéniosité des divers artifices proposés pour le résoudre.

(Travail du Service du Dr Bergeret [Hôpital Saint-Antoine])

ACTUALITÉS MÉDICALES

Coloration de l'hématozoaire de Laveran.

GIUSEPPE MANIOCALCO [Per la colorazione del Parassita malarico (*Revista di Malariologia*, vol. XXI, fasc. 6, p. 456, nov.-déc. 1942)] adapte la méthode à l'eau de Laveran. Il prépare une solution avec 5 grammes de bleu de méthylène officinal dans 250 centimètres cubes d'eau distillée, et ajoute 25 centimètres cubes d'ammoniaque pur ; on chauffe au bain-marie jusqu'à évaporisation ; le résidu est pulvérisé au mortier ; l'on obtient un mélange de bleu et de violet de méthylène pratiquement pur. On prépare ensuite les solutions suivantes :

A. Violet et bleu de méthylène obtenu comme ci-dessus : 0gr,25 et eau distillée : 25 centimètres cubes ;

B. Bleu de méthylène officinal : 0gr,15 et eau distillée : 25 centimètres cubes ;

C. Éosine soluble : 0gr,25 et 25 centimètres cubes d'eau distillée ;

D. Résorcine pure : 0gr,25 et 25 centimètres cubes d'eau distillée ;

E. Phosphate bisodique : 20 grammes ; acide acétique glacial : L gouttes ; eau : 1 000 centimètres cubes.

Au moment de l'emploi, on prend 5 centimètres cubes de solution E, 35 centimètres cubes d'eau, IV gouttes de A, IV gouttes de B, IV gouttes de C et IV gouttes de D. Colorer une demi-heure ; laver à l'eau courante. Le mélange est actif pendant une journée. On obtient ainsi de bonnes colorations sans dépôts.

M. DÉROT.

Le Gérant : ANDRÉ ROUX-DESSARPS.
Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 11-44. — Dépôt légal n° 122, 4e trimestre 1944.
855. — C. O. L. 31 - 1631

LE PROBLÈME DE LA " PHASE DITE NÉGATIVE " APRÈS INJECTION D'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

PAR

JANBON, J. CHAPTAL et A. VEDEL
(Montpellier).

La question a été soulevée, dès le début de l'application de la vaccination antidiphtérique, de savoir si l'injection d'anatoxine ne déterminait pas une phase passagère d'hyper-réceptivité à la diphtérie ou, comme on l'a dit, une « phase négative », par analogie avec le phénomène décrit par Wright dans la vaccinothérapie par vaccins microbiens. C'était, pratiquement, poser la question de l'opportunité des vaccinations en milieu épidémique.

Il a été signalé d'assez nombreux cas de diphtérie survenue en cours de vaccination. Les délais très variables écoulés entre l'injection antérieure d'anatoxine et l'apparition de l'angine ont généralement et légitimement incité à admettre qu'il ne s'agissait en l'occurrence que de diphtéries régulièrement apparues chez des sujets non encore immunisés. Mais il était normal que l'éclosion de la diphtérie dans un laps de temps très court (1 à 5 jours) après l'injection vaccinale attirât l'attention et que l'on songeât à y chercher une certaine relation de cause à effet. Kochman, Zikowski, Basch, Uffenheimer, Nassau (1) ont observé des faits de cet ordre et les ont interprétés comme la conséquence d'un fléchissement temporaire de l'immunité antidiphtérique. P. Giraud, Lombroso et Provansal (2) ont rapporté, en 1939, trois cas (dont deux mortels) de diphtérie maligne, apparue de trois à cinq jours après une injection première d'anatoxine, et déconseillent nettement la vaccination chez les enfants présumés contaminés. Par contre, la plupart des auteurs concluent à une coïncidence fortuite : c'est l'opinion de Zoeller (3), qui relate cependant une observation personnelle de diphtérie typique intervenue chez un enfant quarante-huit heures après une deuxième injection d'anatoxine.

Nous avons nous-mêmes relevé : une diphtérie maligne rapidement mortelle chez un enfant de dix ans, quarante-huit heures après une primo-injection d'anatoxine (obs. 821) ; une angine bénigne, guérie sans sérum, vingt-quatre heures après une primo-injection, chez une fillette de vingt et un mois (obs. 7195) ; une angine pseudo-membraneuse grave chez un homme de vingt ans ayant reçu cinq jours auparavant sa première injection de T. A. B. D. T. (obs. 7756). On conviendra qu'un si petit nombre de faits sur un ensemble de quelque 500 observations (comportant au surplus quatre cas de diphtérie survenus à des moments quelconques en cours de vaccination) constitue une infime proportion et incite à admettre la coïncidence. C'est, en effet, la conclusion à laquelle nous avions été amenés.

« Avec une vraisemblance très voisine de la certitude, l'existence d'une augmentation de la réceptivité, au cours de la vaccination antidiphtérique chez l'homme, est exclue », écrit G. Ramon. L'expérience étendue acquise après la généralisation de la vaccination antidiphtérique a paru confirmer *pratiquement* cette manière de voir.

Est-ce à dire que la « phase négative » n'existe pas ? Des faits précis récemment observés dans des conditions particulières, puisqu'il s'agit d'injections d'anatoxine pratiquées chez des sujets *déjà malades*, nous obligent à revenir sur ce problème.

Chez un certain nombre (vingt-trois) d'enfants ou d'adultes, antérieurement et correctement vaccinés, la plupart depuis moins de trois ans, et porteurs d'angines bénignes (rouges, pultacées, pultacéo-membraneuses ou à fausses membranes localisées), mais à prélèvements bactériologiques positifs, nous avons été amenés à nous abstenir de sérum et à faire une injection de rappel de 1 centimètre cube ou 2 centimètres cubes d'anatoxine.

Trois de ces cas doivent être éliminés, car, devant la persistance de fausses membranes, nous avons dû, par prudence, pratiquer vingt-quatre heures plus tard une injection de sérum, rapidement curatrice. Restent 20 malades, chez lesquels nous avons noté les observations suivantes :

Pour 16 d'entre eux, évolution complète sans sérum : 4 sans le moindre incident ; 9 après avoir fait des réactions banales, générales ou locales, à l'anatoxine ; 3 après avoir présenté secondairement des poussées fébriles sans relation apparente avec l'anatoxine (une élévation thermique éphémère après trois jours, un érythème morbilliforme fébrile après quatre jours, une angine pseudo-phlegmoneuse banale après huit jours). Tous ont rapidement guéri, sans paralysie tardive, même bénigne.

Chez les quatre autres, l'angine a d'abord évolué vers la guérison, plus ou moins complètement obtenue ; mais *passé un délai de trente à quarante huit heures après l'injection d'anatoxine, a été observée une réactivation manifeste du foyer pharyngé*, prenant le caractère nettement pseudo-membraneux et extensif, s'accompagnant d'adénite (deux fois avec périadénite) et de fièvre, et imposant la sérothérapie. Voici les faits très résumés :

OBSERVATION I (n° 6744). — Fille de quatorze ans, vaccinée complètement trois ans auparavant. Angine pultacée avec bacilles de Löffler, évoluant rapidement vers la guérison. Au troisième jour, injection de rappel d'anatoxine (2 cm³). Le lendemain, apyrexie, nettoyage local complet, adénite très nettement diminuée. Quarante-huit heures après l'injection d'anatoxine, début d'une réaction focale (dysphagie, rougeur pharyngée) avec intumescences ganglionnaires ; puis développement d'une angine à fausses membranes extensives avec forte adénite, périadénite et fièvre à 39°,6 ; culture abondante de bacilles de Löffler. La sérothérapie s'impose : injection unique de 49 000 U. A. au septième jour. Rétrocession rapide et complète de tous les symptômes en quatre jours. Suites normales, sans accidents sériques ni paralysies.

OBS. II (n° 6760). — Fille de quatorze ans, complètement vaccinée deux ans auparavant. Angine pultacéo-membraneuse bénigne avec bacilles de Löffler, d'évolution spontanément favorable. Rappel d'anatoxine (2 cm³) au troisième jour. L'amélioration se poursuit le lendemain : 37°,7, franche réduction des signes pharyngés et des adénites. Trente-six heures après l'injection d'anatoxine, reprise des symptômes locaux, malgré une température normale (37°,2). Puis extension rapide des fausses membranes, tendant à engainer la luette, poussée adénopathique, remontée thermique (38°,1). Injection de sérum jugée nécessaire au septième jour (56 000 U. A. en une fois). Nettoyage rapide en quatre jours. Ni accidents sériques ni paralysies ultérieures.

OBS. III (n° 6810). — Garçon de quinze ans, vacciné dix ans auparavant. Angine pseudo-membraneuse bénigne et localisée, avec bacilles de Löffler, d'évolution rapidement favorable. Au troisième jour, injection de 2 centimètres cubes d'anatoxine. Le quatrième jour, guérison apparemment complète. Après un délai de trente heures à partir de l'injection de rappel, reprise parallèle de la température et des signes locaux : 40°,4, fausses membranes extensives, grosse adénite avec périadénite, coryza (qui manquait ini-

tialement). Sérum injecté au sixième jour (56 000 U. A. en une fois). Le lendemain, arrêt de l'extension, puis guérison générale et locale acquise en quatre jours. Suites normales, sans incidents sériques ni paralysies.

OBS. IV (n° 7386). — Fille de quatre ans ; vaccination complète remontant à un an et demi. Angine pseudo-membraneuse localisée, très bénigne, avec bacilles de Löffler, évoluant rapidement vers la guérison spontanée. Rappel d'anatoxine (2 cm³) au troisième jour. Guérison complète apparemment acquise le lendemain. Quarante-huit heures après l'injection d'anatoxine, rougeur pharyngée, puis fièvre (38°,7) et développement rapide d'une angine pseudo-membraneuse extensive qui gagne les piliers et la luette avec adénite. Sérothérapie (une injection de 35 000 U. A.) au sixième jour. Nettoyage en trois jours. Suites sans incidents sériques ni paralysies.

Ces quatre observations sont trop exactement calquées les unes sur les autres pour qu'il nous paraisse nécessaire d'en faire ressortir les similitudes. Il eût été désirable de vérifier, par le double test exigible de l'inoculation au cobaye (pouvoir pathogène des bacilles) et de la réaction de Schick (réceptivité du sujet), s'il s'agissait initialement de diphtéries vraies chez de vrais vaccinés (réellement immunisés par la vaccination antérieure), ou d'angines banales chez des porteurs de germes, ou de diphtéries vraies et bénignes chez des sujets non effectivement immunisés (parce qu' « inertes »). Ces recherches, dont l'intérêt théorique est indéniable, n'ont pu être réalisées en temps opportun. Le fait clinique subsiste cependant et ne saurait prêter à discussion.

Chez un autre groupe de malades (beaucoup plus restreint: six), également atteints d'angines bénignes à bacilles de Löffler (rouges, pultacées ou pultacéo-membraneuses), mais *non vaccinés*, nous nous sommes crus autorisés à nous dispenser de sérothérapie et avons pratiqué une primo-injection d'anatoxine (1,5 à 2 cm³). L'évolution a été, dans tous les cas, favorable, bien que trois sujets se fussent montrés initialement Schick-positifs : cinq ont guéri rapidement et simplement, trois d'entre eux ayant seulement présenté des réactions fébriles ou locales à l'anatoxine ; chez aucun n'a été observée de paralysie tardive.

Un malade de ce groupe a fait une *réactivation locale*, exactement comparable à celles plus haut relatées, mais ayant guéri sans sérum :

OBS. V (n° 6891). — Fillette de trois ans, non vaccinée. Amygdalite à points blancs, guérissant rapidement. Présence de bacilles de Löffler et réaction de Schick positive. Au quatrième jour, injection de 1 centimètre cube d'anatoxine. Après trente-six heures, réactivation : remontée thermique (38°,8), angine pultacéo-membraneuse bilatérale, non extensive, avec forte adénopathie. Rétrocession spontanée en deux jours ; seules les adénites mettront cinq jours à s'effacer. La réaction de Schick, à nouveau positive au douzième jour, s'avère négative au dix-neuvième (quinze jours après l'injection d'anatoxine). Suites normales, sans paralysies tardives.

Tels sont les faits, qu'il convient maintenant d'interpréter.

***

La plupart des travaux (peu nombreux) qui ont abordé le problème de la phase d'hyper-réceptivité diphtérique sont demeurés sur le terrain de l'immunité antitoxique et de son fléchissement possible. Les résultats en sont contradictoires.

Au cours de recherches échelonnées de 1925 à 1931, Schöne, Basch, Siegel ont, chacun de son côté, conclu que l'injection vaccinale entraînait, dans les jours qui la suivent immédiatement, une certaine diminution du taux antitoxique du sang. Par contre, dans des travaux publiés de 1929 à 1932, Opitz, Krestinski, G. Ramon, Prigge, Jensen ont affirmé qu'il n'existait pas de chute appréciable de l'antitoxine sanguine après injection d'anatoxine. G. Ramon et Zoeller, en particulier, injectant à dix sujets Schick-négatifs un demi-centimètre cube d'anatoxine, n'observent pas de variation de son taux après vingt-quatre heures.

Plus récemment, Zdrodowski et Halapine (4) explorent complètement de ce point de vue 12 enfants Schick-négatifs, à qui ils injectent de 20 à 90 unités antigènes d'anatoxine ; dans 10 cas ils constatent une diminution du taux antitoxique des humeurs, de l'ordre de 33 à 50 p. 100, commençant dans les trois premiers jours et persistant de deux à cinq jours avant de se relever très notablement au-dessus du taux initial. Ils concluent cependant que le fait n'a pas d'importance *pratique*, parce que presque tous leurs sujets (sauf un) ont conservé une teneur suffisante en antitoxine pour rester immunisés. On peut facilement objecter à cette conclusion que les choses se sont passées ainsi justement parce que les enfants choisis se trouvaient être (sauf un) très au-dessus du taux de 1/30 U. A. (*Schick level immunity*) nécessaire, théoriquement du moins, pour assurer leur immunité. Mais il nous paraît évident que, s'il s'était agi de sujets au voisinage de ce taux, situés dans cette « zone ambiguë », bien précisée par Meersseman et Renard (5), où des causes diverses (surmenage, grippe intercurrente) peuvent changer le sens de la réaction, la réaction eût pu effectivement changer de sens. C'est bien ce qui semble s'être produit dans le cas considéré par Zdrodowski et Halapine comme une exception « discutable » et dont ils ne tiennent pas compte parce qu'il est le seul. *A fortiori*, si les expériences de ces auteurs sont valables, un sujet Schick-positif, donc au-dessous du taux de 1/30 U. A., verra-t-il sa défense antitoxique, déjà insuffisante, s'abaisser encore passagèrement sous l'influence de l'injection vaccinante. Or n'est-ce pas précisément à des sujets de cet ordre que s'adresse en fait la vaccination ?

Personnellement, nous avons constaté dans deux cas, sur lesquels nous comptons ultérieurement revenir (obs. 6952 et 7074), le virage positif de la réaction de Schick dès après une injection de rappel d'anatoxine chez des enfants vaccinés deux ans auparavant.

Il n'est donc pas exclu que l'injection vaccinale déclenche passagèrement un fléchissement du taux antitoxique des humeurs.

Cependant, la question de la « phase négative » ne saurait se limiter à celle des variations du pouvoir antitoxique. Sans doute, comme l'ont bien montré Ramon, Debré et Sée, l'antitoxine est-elle l'essentiel ; par ses deux pouvoirs, directement antitoxique et indirectement antimicrobien, elle suffit pratiquement à assurer la défense de l'organisme, d'une part en neutralisant la toxine, de l'autre en rendant le terrain peu favorable au développement des bacilles, et permettant ainsi aux éléments naturels de la lutte d'intervenir avec précocité et vigueur. C'est implicitement admettre le rôle, accessoire peut-être mais réel, de ces éléments de lutte.

Zoeller (6) a bien dissocié ce qu'il appelle la réceptivité locale, fonction de la qualité de l'épithélium et de la phagocytose (défense de première ligne), de la réactivité

antitoxique (défense de deuxième ligne). Hamburger (7) distingue également, dans la défense antidiphtérique, deux facteurs : l'immunité antitoxique, qui est bien connue et que l'on peut mesurer ; un facteur X, complexe et inconnu, qui paraît répondre à la défense non spécifique. N'est-il pas dès lors possible d'admettre que l'intervention d'un fait intercurrent (la vaccination) soit capable de diminuer passagèrement la valeur de cette défense, essentiellement locale ? Terrien (8) a rapporté une observation bien instructive à ce sujet : une enfant de huit ans est atteinte, quarante-huit heures après une primo-injection d'anatoxine, d'une violente angine membraneuse non diphtérique ; trois semaines plus tard, la deuxième injection déclenche, après le même délai de quarante-huit heures, une nouvelle angine à fausses membranes sans bacilles de Löffler. D'autres faits analogues, encore que moins spectaculaires, ont été relatés ; leur connaissance facilite singulièrement la compréhension des observations que nous rapportons.

Il reste à comprendre pourquoi de telles réactivations focales demeurent exceptionnelles, eu égard au nombre extrêmement élevé des vaccinations. C'est que les conditions qui les permettent sont rarement remplies. Si nous les avons observées avec une telle fréquence relative, c'est qu'il s'agissait de malades en cours d'évolution. Notons, en effet, que nos cinq observations concernent des injections pratiquées au troisième ou quatrième jour du début de l'angine. Si nous examinons l'ensemble de nos cas, nous relevons 11 sujets chez lesquels l'injection d'anatoxine a été pratiquée du deuxième au quatrième jour ; ils comptent cinq réactivations focales. Dans les quinze autres cas, où l'injection a été faite à partir du cinquième jour, aucune réactivation n'a été observée, bien que tous les malades fussent à ce moment porteurs de bacilles de Löffler.

Il apparaît ainsi que les effets de ce fléchissement des moyens de défense seront beaucoup plus appréciables cliniquement dans les affections en évolution (anatoxithérapie, primaire ou de rappel) que chez les sujets apparemment sains (conditions ordinaires de la vaccination préventive). Chez ces derniers, il faudra que soit réalisée la conjonction de plusieurs facteurs, parmi lesquels il semble que l'on doive retenir : la présence de germes pathogènes ; un taux antitoxique des humeurs au voisinage ou au-dessous du niveau de Schick ; une défense locale déficiente. Pour ces raisons, les accidents de réactivation par vaccination antitoxinique (et non par vaccinothérapie) s'avèrent exceptionnels. Leur possibilité, réelle, ne saurait être retenue comme un argument contre la vaccination antidiphtérique, même en temps d'épidémie.

Mais il est prudent, et ce seront là nos conclusions : 1° de s'abstenir de vaccination chez les sujets atteints d'affections fébriles, en particulier d'angines (ce qui est du reste une règle couramment édictée) ; il suffit, dans ces cas, de différer de quelques jours ; 2° d'éviter la vaccination simple chez les sujets présumés contaminés (en milieu épidémique familial, par exemple) ; à cette éventualité convient l'injection préventive de sérum ou, mieux, la sérovaccination.

Quant à l'injection de rappel, envisagée comme traitement d'angines bénignes chez des vaccinés, quand on se croit autorisé à s'abstenir de sérum, elle nous paraît à déconseiller formellement. Mieux vaut l'abstention complète.

Bibliographie.

1. NASSAU (E.), Quelques observations sur la prophylaxie de la diphtérie avec l'anatoxine de Ramon (*Deutsche Mediz. Woch.*, t. LIII, n° 26, 24 juin 1927).
2. GIRAUD (P.), LOMBROSO et PROVANSAL, Opportunité de l'injection préventive d'anatoxine diphtérique chez les sujets contaminés, à propos de trois cas de diphtérie maligne (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 21 mars 1939, **37**, p. 131).
3. ZOELLER (CHR.), Un sujet en cours d'immunisation par l'anatoxine traverse-t-il une phase d'hyper-réceptivité à la diphtérie ? (*Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 12 avril 1929).
4. ZDRODOWSKI et HALAPINE (C.), Études biologiques et immunologiques sur la diphtérie (*Revue d'immunologie*, t. II, n° 3, mai 1936, p. 221-253).
5. MEERSSEMAN et RENARD, La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative. Étude immunologique (*Presse médicale*, 10 avril 1935, p. 572-574).
6. ZOELLER (CHR.), Réceptivité aux toxi-infections et réactivité antitoxique (*Soc. de biologie*, 17 novembre 1928, *C. R.*, t. XCIX, p. 1578).
7. HAMBURGER (F.), Le déterminisme de la diphtérie (*Münchener Mediz. Woch.*, t. LXXVII, n° 25, 20 juin 1930).
8. TERRIEN (E.), Les risques vaccinaux (*Presse médicale*, 1er mai 1935, p. 700).

(Clinique des maladies contagieuses à la Faculté de Montpellier [professeur M. Janbon]).

VALEUR DU SÉRO-DIAGNOSTIC QUALITATIF DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

PAR

ANDRIEU, AVERSENQ, Mme ALIÉ et R. LEVRAT

Pour qu'une recherche de Laboratoire attire l'attention d'un médecin, il faut que celle-ci lui apporte une certitude constamment plus grande que celle de ses examens de pure clinique.

Pour que cette même recherche sorte du domaine expérimental, il faut qu'elle présente une mise au point et une simplicité techniques qui ne sont pas souvent l'œuvre d'un seul chercheur.

Le séro-diagnostic qualitatif, dont le nom commence à se répandre hors des laboratoires d'expérimentation, fait partie de ces réactions suffisamment importantes et aisées dans leur pratique, pour passer du domaine théorique au domaine clinique journalier.

La recherche, proposée par Félix et Gardner, Olitzki, des agglutinines O et H du bacille d'Éberth par des réactions séparées, s'appuie sur les travaux, trop connus pour que nous y revenions ici, de Boivin, en France, Kauffman, à l'étranger. Le séro-diagnostic de Widal met en présence une somme d'antigènes (le bacille d'Éberth) et une somme d'anticorps spécifiques (le sérum du malade).

Lisible en général parce que la réaction est dominée par le jeu des antigènes-anticorps H (ciliaires), le séro-diagnostic de Widal ne l'est plus lorsque cette prédominance fait défaut. C'est alors que l'on obtient, dans des typhoïdes certaines, 10 p. 100 de séro-diagnostics négatifs, par la technique classique.

Le séro-diagnostic qualitatif sépare les unes des autres les réactions antigènes-anticorps spécifiques :

D'une part, celles intéressant les cils microbiens (antigènes ciliaires H) ;

D'autre part, celles intéressant les corps microbiens eux-mêmes (antigène somatique O et antigène d'enveloppe Vi).

Cette séparation est facilitée par le fait que certaines souches de bacilles d'Éberth ne possèdent qu'un antigène ou du moins qu'un antigène prédominant.

Les plus connues sont les souches :

O 901 de Félix (antigène somatique O pur, souche non ciliée) ;

H 901 de Félix (antigène ciliaire H prédominant) ;

Souche Watson (antigène *Vi*, d'enveloppe ou de virulence prédominant).

Ces souches, antigènes purs, serviront à trois réactions différentes (en réalité la souche Watson est beaucoup moins utilisée que les deux autres), qui mettront en évidence dans le sérum du malade tous les anticorps spécifiques qu'il contient.

Dans le plus grand nombre de cas, le sérum du malade atteint de fièvre typhoïde à bacille d'Éberth contient les trois anticorps H, O et *Vi* (et l'on s'attache surtout à rechercher H et O).

Dans 10 p. 100 des cas, environ, le sérum du malade ne contient que l'un ou l'autre des trois anticorps (H seul, O seul ou *Vi* seul). Seuls les séro-diagnostics qualitatifs qui séparent ces anticorps peuvent apporter la preuve de la présence de O ou H puisque la réaction de Widal ne décèle que l'anticorps H.

Enfin, la valeur de ces anticorps semble différente, et là n'est pas le moindre intérêt du séro-diagnostic qualitatif. L'anticorps somatique O semble plus spécifique que l'anticorps ciliaire H et sa présence dans un sérum serait la preuve que le contact avec le bacille d'Éberth est récent, et bien dû à la maladie seule, et non à l'introduction dans l'organisme de bacilles tués comme dans la vaccination antityphoïdique. L'absence ou la présence d'anticorps O chez un sujet atteint de maladie fébrile, lorsque ce sujet a été vacciné contre la fièvre typhoïde, semble avoir une importance beaucoup plus grande que l'absence ou la présence d'anticorps H.

Le principe du séro-diagnostic qualitatif n'est plus discuté actuellement, mais :

Quelle en est la valeur ?

Quelles en sont les limites ?

Dans quelles conditions faut-il en tenir compte ?

Autant de questions qui semblent recevoir des auteurs s'intéressant à la question des solutions encore trop différentes pour être définitives. Nous continuerons d'ailleurs nos recherches sans interruption, de façon à tenter d'apporter, par une expérience toujours plus poussée, un avis plus autorisé.

Voici quatre ans que nous pratiquons le séro-diagnostic qualitatif pour lequel nous avons déjà donné des précisions théoriques et techniques, sur lesquelles nous ne chercherons pas à revenir complètement (1).

Notre expérience nous permet d'apporter aujourd'hui une opinion plus assise dans cette question nouvelle et fort débattue. D'ailleurs, d'autres travaux français ont prouvé, depuis quelques années, combien le séro-diagnostic qualitatif intéressait les chercheurs, en particulier ceux de MM. Sédaillan et Bertoye, Mérieux, etc...

N'ayant aucunement envie d'établir des statistiques, le but que nous poursuivons est en apparence très simple, en réalité très malaisé à atteindre, en raison de l'hiatus difficile à combler qui existe toujours entre le laboratoire et la clinique.

Nous ne tenons compte, au cours de nos recherches, que des séro-diagnostics pratiqués chez les malades ou sujets dont nous connaissons l'histoire clinique. Ceci nous fait abandonner environ le tiers de notre travail de laboratoire.

Les réactions que nous retiendrons sont celles qui pourront nous aider à asseoir notre opinion sur des bases cliniques, les seules valables pour le médecin qui demande l'appui du laboratoire.

Elles sont, au début de janvier 1944, au nombre de 149, au cours de fièvres typhoïdes certaines (hémoculture positive le plus souvent, ou évolution typique d'une dothiénentérie).

Soixante-six concernent des malades atteints d'affections diverses, autres que la fièvre typhoïde, et parmi ceux-ci trente-sept étaient certainement vaccinés.

Enfin, nous avons pratiqué sur 45 sérums normaux, pris au hasard parmi ceux envoyés, pour réaction de Bordet-Wassermann, la recherche des agglutinines H et O.

Cette somme de réactions toujours faites avec une technique de laboratoire bien précise et identique à elle-même, chez des malades dont l'évolution clinique nous est connue, nous permet de préciser ou de transformer certains des points de vue qui, jusqu'ici, furent les nôtres au sujet du séro-diagnostic qualitatif.

Disons dès maintenant que nous sommes restés fidèles à la technique que nous avons déjà donnée dans des travaux antérieurs.

Nous employons toujours, pour la recherche des anticorps H et O, deux émulsions :

Pour l'anticorps H : une émulsion de bacille d'Éberth H 901 de moins de un milliard de germes par centimètre cube (840 millions) faite en liquide tampon formolé à 0,2 p. 100 conservée en glacière ;

Pour l'anticorps O : une émulsion en eau physiologique à 8,5 p. 100 de bacilles d'Éberth O 901 vivants, préparée le jour même à partir d'une souche fraîchement repiquée (conservée en glacière trois jours au maximum). L'émulsion est titrée à un milliard de germes au centimètre cube.

Nous y ajoutons, évidemment, la recherche des anticorps A et B comme dans toute réaction de Widal classique.

Les dilutions de sérum sont préparées dans dix tubes à hémolyse en progression arithmétique à partir du premier tube, qui seul reçoit le sérum du malade. Elles sont de 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, etc..., jusqu'au 1/10 240 en général.

A la fin de la répartition, les émulsions microbiennes dont nous nous servons se trouvent dédoublées, et nous lisons nos réactions sur des émulsions de l'ordre de 500 millions de germes au centicube, donnant un très faible louche perçu à contre-jour dans les tubes.

Cette lecture demande un peu d'habitude et se fait à l'œil nu. Elle devient très facile à l'agglutinoscope.

Après vingt-quatre heures d'étuve à 52° pour O, indifféremment à 52° ou 37° pour H, A et B, nous avons, si la réaction est positive :

Dans les tubes contenant l'émulsion H 901 et les dilutions de sérum, de très gros flocons, flous et fragiles, qui tombent au fond du tube, laissant le liquide surnageant très clair ;

Dans les tubes contenant l'émulsion O 901 et les dilu-

(1) Mme ALLÉ, *Thèse de Toulouse*, 1941 ; *Société de médecine, chirurgie et pharmacie de Toulouse*, juillet 1941 ; *Toulouse médical*, janvier 1942.

ions de sérum, de très fins granulés que l'on perçoit surtout par le mouvement que leur transmet l'agitation des tubes dans leur portoir. Le liquide qui les tient en suspension est trouble.

Le taux de lecture est, comme dans toute réaction d'agglutination, donné par le taux de dilution du dernier tube différent du témoin.

Ces taux, avec la technique que nous employons, utilisant des émulsions très légères, sont la plupart du temps très élevés, de l'ordre de 1/1 280 à 1/2 560, etc...

Ceci surprend en général le médecin comme le technicien de laboratoire, pour lesquels une agglutination au 1/100 est chose considérable.

Nous nous sommes habitués à ces émulsions fines parce que la lecture des agglutinations dissociées est beaucoup plus facile avec elles. Pour garder cette aisance de lecture, nous avons dû nous astreindre à oublier les taux qui nous étaient familiers.

Comme la question des taux varie avec chacune des techniques employées, nous gardons depuis quatre ans une technique qui nous paraît à l'usage simple et correcte. Les taux dont nous parlons sont vérifiés par leur correspondance avec la clinique, sont étalonnés en quelque sorte par le malade lui-même. S'ils ne correspondent pas à ceux donnés par d'autres auteurs, cela prouve que tous les chercheurs n'ont pas, comme nous, respecté la technique du séro-diagnostic qualitatif, telle que l'ont minutieusement donnée Félix et Gardner dans le *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, en 1933.

Il sera très difficile d'unifier et de codifier le séro-diagnostic qualitatif si chaque expérimentateur apporte sa technique personnelle. Il serait à souhaiter de voir se réunir quelques-uns des auteurs compétents sur ce sujet, qui pourraient, apportant chacun ses remarques personnelles, permettre de fixer une technique définitive et en quelque sorte standardiser une réaction tous les jours plus employée.

Pour nous, les taux d'agglutination sont toujours élevés, et nous considérons comme positif, au bacille d'Éberth, un séro-diagnostic dont l'agglutination est :

Pour O 901 supérieure ou égale à 1/320 ;

Pour H 901 supérieure ou égale à 1/160.

Cette différence est une preuve de sévérité expérimentale. Nous nous sommes aperçus de la nécessité d'élever le taux demandé pour l'anticorps O, et cela paraît en restreindre la valeur puisque, dans notre premier travail, nous accordions au 1/40 le caractère de positivité que nous donnons maintenant au 1/320 (1).

Pour l'anticorps H, le taux de 1/160 nous paraît suffisant, mais n'oublions pas que cet anticorps n'a de valeur que chez les sujets jusque-là absolument indemnes de tout contact connu ou non avec le bacille d'Éberth, chose de plus en plus rare, au fur et à mesure que la vaccination antityphoïdique se répand.

Reprenons, pour ne point nous écarter de la clinique, cette classification que nous avons déjà employée. Nos réactions se partagent en trois catégories que nous étudierons successivement :

Séro-diagnostics pratiqués au cours de typhoïdes certaines : 149 ; en dehors de la fièvre typhoïde dans des affections fébriles : 63 ; sur des sérums normaux : 45.

Dans les typhoïdes à bacille d'Eberth, que nous apporte l'association de la recherche parallèle des anticorps H et O du sérum ?

Les deux sont positives dans 96 cas ;

Les deux sont complètement négatives dans 2 cas ;

Les deux sont douteuses dans 7 cas ;

H seul est positif dans 18 cas (O complètement négatif six fois) ;

O seul est positif dans 32 cas (H complètement négatif dix-sept fois).

En somme, ces résultats satisferaient presque les détracteurs du séro-diagnostic qualitatif. Dans la majorité des cas, la réaction de Widal seule aurait suffi au diagnostic (108 cas sur 149).

Dans 23 cas, l'anticorps O a manqué totalement (six fois) ou presque totalement.

Mais la réaction de Widal eût été négative dans un nombre de cas plus grand encore que celui représentant la défaillance de l'anticorps O, puisque, dans 32 cas, rien ne serait venu révéler ce que l'antigène O pouvait seul déceler dans le sérum du malade : la présence d'anticorps O isolé. Pour ces 32 cas, la réaction de Widal eût été dix-sept fois totalement négative, quinze fois douteuse.

La recherche des anticorps O nous a donc permis dans 149 cas de fièvre typhoïde à bacille d'Éberth de porter un diagnostic sérologique fermement positif cent vingt-deux fois, là où la réaction de Widal eût été positive cent huit fois (recherchant H seul).

Beaucoup plus intéressante est l'intrication de ces résultats que leur opposition, puisque le séro-diagnostic qualitatif qui groupe les recherches H et O permet le diagnostic :

Positif dans 140 cas ;

Douteux dans 7 cas ;

Négatif dans 2 cas seulement.

Chez ces typhoïdiques, 7 malades ont subi, certainement, la vaccination antityphoïdique et, sur eux, 9 réactions nous ont donné :

5 cas................ H et O présents.

2 —................ H seul présent.

2 —................ O seul présent.

Comme nous le verrons un peu plus loin, nous ne portons le diagnostic de typhoïde chez un vacciné que sur un taux d'agglutination O suffisant, égal ou supérieur à 1/320. Dans 2 cas sur 9, nous avons donc répondu à tort : séro-diagnostic négatif.

Mais sans la recherche de cet anticorps O rien ne nous aurait permis de façon ferme, par la sérologie seule, de poser sept fois un diagnostic exact de fièvre typhoïde chez un vacciné.

Il nous est arrivé chez 6 malades de pratiquer le même jour, tôt au cours de la typhoïde, hémoculture et séro-diagnostic, en obtenant un résultat positif pour les deux recherches. Les taux du séro-diagnostic sont intéressants à détailler :

	H 901	O 901
Premier cas...........	0	1/1 280
Deuxième cas	0	1/1 280
Troisième cas..........	1/640	1/320
Quatrième cas	1/1 280	1/640
Cinquième cas	1/1 280	1/5 120
Sixième cas	0	1/320

(1) Nous sommes étonnés de constater combien les auteurs qui indiquent un taux minimum de positivité dans un séro-diagnostic se préoccupent peu des souches utilisées et de la technique suivie. Il est cependant classique, et nous l'avons vérifié à plusieurs reprises, de voir un même sérum donner des taux très différents selon la densité de l'émulsion utilisée, toutes autres conditions restant égales.

Trois fois sur six, nous observons une priorité absolue et remarquable de l'apparition des anticorps O dans le sérum du malade à un taux élevé.

Ces faits seuls suffisent à prouver la valeur de la recherche des anticorps O en cours de fièvre typhoïde puisque ceux-ci apparaissent dans la moitié des cas beaucoup plus précocement que les anticorps H. Cette priorité n'est pas absolue et l'on observe souvent l'apparition simultanée des deux anticorps.

Un séro-diagnostic fait au huitième ou dixième jour est plus souvent positif à l'antigène O seul. Les anticorps H apparaissent quelques jours plus tard. Les cas ne sont pas rare où les anticorps ne sont décelables que beaucoup plus tard, parfois même après la défervescence.

Dans 15 cas où nous avons pu, sans préjudice pour le malade, répéter assez souvent les prises de sang, nous avons pu constater que les agglutinines H et O apparaissent et se maintiennent d'une manière assez similaire dans 8 cas.

Dans un seul cas, les agglutinines H précèdent les agglutinines O de huit jours environ.

Dans 4 cas, les agglutinines O précèdent les agglutinines H pour des durées très variables de quelques jours à un mois.

Si la nation de spécificité très grande et de priorité d'apparition de l'anticorps O est à retenir comme bien établie, il est une question que l'on ne cessera jamais assez de critiquer : celle du parallélisme entre les taux d'agglutination et l'allure clinique de la fièvre typhoïde.

A des taux très bas correspondent des typhoïdes bénignes ou graves. Des montées en flèche de ces taux précèdent ou suivent une complication. Leur diminution ne signifie pas toujours fléchissement de l'état général.

Chaque malade semble doué d'un pouvoir de réaction vis-à-vis des antigènes du bacille d'Éberth qui lui est particulier. Dans une même épidémie, due aux mêmes germes, il est impossible de prévoir de façon certaine aussi bien l'évolution de la maladie que le jeu d'apparition des anticorps pour chaque malade. Une récente épidémie, survenue chez des enfants, semble confirmer cette notion, donnée déjà dans notre premier travail, que le sérum des sujets jeunes offre presque toujours des agglutinines anti-O très actives.

Les affections fébriles non typhoïdiques nous paraissent représenter la voie triomphale pour le séro-diagnostic qualitatif comparé à la réaction de Widal.

Chez les malades atteints de pyrexies de nature diverses, la réaction de Widal est négative s'ils ne sont pas vaccinés contre la typhoïde, positive dans 50 p. 100 des cas environ si les sujets ont subi cette vaccination. Ceci parce que toute affection fébrile provoque une réactivation des agglutinines due à la vaccination.

Il nous apparaît de plus en plus que cette réactivation intéresse surtout les agglutinines anti-H, les seules mises en évidence par la réaction de Widal.

Quant aux agglutinines anti-O, elles paraissent assez indifférentes à toute excitation, si ce n'est à celle apportée par le bacille d'Éberth lui-même, et leur taux n'augmente pas en dehors des fièvres typhoïdes.

Sur 66 réactions, nous en avons pratiqué 37 chez des sujets vaccinés qui nous ont montré :

H et O négatifs...............	trente fois.
H positif seul	sept —
O — —	Jamais.

La réaction de Widal, si nous avions voulu l'interpréter comme le veulent les travaux classiques, nous donnait dix-sept fois une réponse positive à cause de la présence des agglutinines H à un taux élevé, dans une intoxication d'ordre chimique, une amibiase, une gonococcie, une intoxication alimentaire, une typho-bacillose, etc.

Chez les malades fébriles, jamais vaccinés contre la fièvre typhoïde, les anticorps H et O sont absents, neuf fois. Une seule fois H est présent, à un tel taux, accompagné d'agglutinines anti-A et B qu'il faut supposer chez cette malade, atteinte de néoplasme, une salmonellose antérieure passée inaperçue.

Enfin, chez 19 malades, qui n'ont pas su nous dire s'ils étaient ou non vaccinés, la réaction de Widal eût été positive sept fois (présence de H seul dans une gonococcie, une mélitococcie, une amibiase, une intoxication alimentaire). Le séro-diagnostic qualitatif deux fois seulement (H et O positifs dans une dysenterie à bacille de Flexner ; O positif seul dans une pneumonie).

Ces quelques résultats apportent une preuve de plus pour l'opinion qui est la nôtre depuis nos premières recherches : spécificité plus grande chez les malades vaccinés des anticorps O que des anticorps H.

Nous continuons à ne tenir aucun compte du taux des agglutinines anti-H, si élevé soit-il, chez un sujet vacciné qui présente une pyrexie. Seule l'apparition d'agglutinines anti-O à un taux égal ou supérieur au 1/320 nous permet le diagnostic de fièvre typhoïde.

Il nous paraît raisonnable de demander à vérifier la persistance ou l'accroissement de ce taux d'agglutinines anti-O (si l'on n'a pu pratiquer une hémoculture) par un deuxième séro-diagnostic lorsqu'il s'agit d'un vacciné, pour affirmer un diagnostic de fièvre typhoïde en apparence paradoxal.

Pour connaître le plus précisément possible les taux d'agglutinines H et O que l'on rencontre au hasard de la clinique dans les affections fébriles, nous avons tenu compte de nos séro-diagnostics chez les non-typhoïdiques.

Nous voulons y ajouter l'étude de sérums de sujets non fébriles, de façon à savoir si les agglutinines H et O persistent aussi en dehors de toute réactivation et à quels taux.

Sur 45 sérums envoyés pour réaction de Bordet-Wassermann de sujets dont nous ignorons s'ils ont été vaccinés, quarante-deux fois nous obtenons des taux d'agglutinations où H est inférieur au 1/160 et O inférieur au 1/320. Mais la fréquence de ces taux est grande. Pour nous, une agglutination au 1/80 1/160, n'a pas de signification en clinique.

Deux fois seulement la présence de H seul est importante. Le sérum pour lequel O égale 1/640 et H 1/1 280 concerne un sujet vacciné deux fois au triple associé, la dernière série d'injections datant de deux mois.

Dans des sérums de sujets en apparence normaux, il nous paraît intéressant de noter que l'absence absolue des anticorps anti-Éberth est assez rare. Le plus souvent, ces anticorps existent, en quantité minime, et le séro-diagnostic qualitatif montre que la présence d'agglutinines O est aussi fréquente à ces taux très bas que celle des agglutinines H.

D'où la nécessité d'exiger, pour porter un diagnostic sérologique de fièvre typhoïde, des taux d'agglutination élevés que seule l'intervention du bacille spécifique peut provoquer. Lorsque l'on obtient ces taux élevés dans une réaction positive, il est fréquent de constater des phénomènes de zone très importants, l'agglutination ne commençant qu'au 1/160 pour finir au 1/5 120, par exemple.

Si nous cherchons à simplifier au maximum les quelques idées que nous laissent ces recherches, que nous n'abandonnons pas, concernant le séro-diagnostic qualitatif, nous redirons à peu de choses près ce que les conclusions de nos premiers travaux donnaient déjà.

Le séro-diagnostic qualitatif doit pouvoir être demandé à tous les laboratoires qui pratiquaient la réaction de Widal :

Parce qu'il n'est guère plus compliqué que celle-ci ;

Parce qu'il apporte une certitude supplémentaire qui n'est pas à dédaigner.

Chez les typhoïdiques. — La réaction de Widal est positive dans 90 p. 100 des cas, en décelant l'anticorps H ;

Le séro-diagnostic qualitatif est positif dans 99 p. 100 des cas, décelant les anticorps H et O.

Chez les non-typhoïdiques vaccinés ou non. — La réaction de Widal qui met en jeu les agglutinines anti-H n'apporte aucune certitude, quel que soit leur taux.

Le séro-diagnostic qualitatif, par la présence ou l'absence des agglutinines anti-O à un taux supérieur à 1/320, permet de poser ou d'écarter le diagnostic de fièvre typhoïde.

Chez les vaccinés, il y a lieu de rejeter une réaction positive à l'O si la vaccination est trop récente (moins de deux mois).

Pas plus que la réaction de Widal, le séro-diagnostic qualitatif ne semble avoir de valeurs pronostique au cours de la fièvre typhoïde. L'apparition des agglutinines anti-O précède en général celle des agglutinines anti-H. Leurs variations quantitatives ne peuvent faire prévoir non plus de façon certaine ce que l'observation attentive du malade apportera seule au clinicien : l'espoir de la guérison proche ou l'appréhension de la complication.

LA SULFAMIDO-PHLYCTÉNIE

PAR

H. WAREMBOURG et DESRUELLES (de Lille)

L'intérêt qui existe, en sulfamidothérapie, à faire régner dans les humeurs du malade un taux de concentration médicamenteuse suffisant a incité un grand nombre d'auteurs à l'étude de la répartition des sulfamides dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien, dans les organes. Il nous a paru intéressant de compléter ces recherches par une exploration des liquides interstitiels qui, baignant tous les éléments cellulaires, constituent pour eux la voie d'apport immédiate des aliments et des médicaments. Dans ce but, nous nous sommes adressés à un mode d'exploration que nous avions utilisé déjà pour l'étude du métabolisme glucidique dans les milieux interstitiels, à savoir l'analyse du liquide de phlyctène. Ces recherches antérieures nous avaient montré, en effet, que le liquide de vésicatoire constitue un reflet suffisamment fidèle des liquides interstitiels pour que l'on puisse inférer de l'un aux autres.

Nos recherches ont été poursuivies chez une cinquantaine de malades atteints de blennorragie, par ailleurs jeunes et d'état viscéral apparemment intact. La technique suivante a été appliquée :

Apposition d'un petit vésicatoire sur la face externe du bras. Ingestion, en une fois, tantôt de 5 grammes, tantôt de 10 grammes de sulfamidothiazol ; recueil de la sérosité du vésicatoire et prise de sang selon les malades, 1 heure, 2 heures, 3 heures, 4 heures et jusqu'à 24 heures après l'ingestion du médicament. Dosage des sulfamides libres et conjugués dans le sang et le liquide de phlyctène. De cette façon, il nous a été possible d'apprécier les variations respectives du taux de sulfamide dans le sang et le liquide de phlyctène pendant les vingt-quatre heures suivant l'ingestion d'une dose massive du médicament. Voilà les résultats de notre enquête :

	SANG		PHLYCTÈNE	
	SULFAMIDE libre.	COMBINÉ	LIBRE	COMBINÉ
1 heure .	3	0,2	Traces.	Traces.
2 heures.	3,6	Traces.	1,3	—
3 —	3	2	1,8	1
4 —	4	0	4,4	1,6
5 —	1,7	2,1	2,6	1,4
6 —	2,2	3,8	1,5	4,5
7 —	2	0	1	1
8 —	7,6	Traces.	8	Traces.
9 —	3	1	3,4	0,4
10 —	0	2	2	1
11 —	0,8	2	2,8	1,8
12 —	Traces.	1,8	1	0,4
13 —	1,4	2,4	2,8	0
14 —	1,5	0,3	3	1,8
15 —	1,4	0,4	2,6	1,4
16 —	1,8	0,8	3,3	0,9
17 —	1,6	0	2	0,8
18 —	Traces.	0	3,5	1,3
19 —	—	Traces.	1,1	1,5
20 —	—	—	0,9	0
21 —	0,8	0	1,3	0,2
22 —	Traces.	0	Traces.	Traces.
23 —	1,5	0	2,2	0,2
24 —	Traces.	Traces.	0,9	0,5

I. En ce qui concerne le sang, tout d'abord la sulfamidémie atteint dès la première heure un taux notable, aux environs de 3 milligrammes p. 100 pour une ingestion de 5 grammes, de 8 milligrammes p. 100 pour une ingestion de 10 grammes. Elle augmente jusqu'à la troisième heure, atteignant 6 ou 7 milligrammes pour une ingestion de 5 grammes et jusqu'à 25 milligrammes pour une ingestion de 10 grammes. Elle s'abaisse ensuite lentement. Après ingestion de 5 grammes, les taux sont encore notables à la neuvième heure (4 à 7 milligrammes). A la dix-huitième heure, la sulfamide a disparu du sang. Pour une ingestion de 10 grammes, la sulfamidémie s'abaisse plus lentement. Elle oscille encore entre 4 et 6 milligrammes à la vingt et unième heure. A la vingt-quatrième heure, elle est de $1^{mg},5$ en moyenne.

Bien entendu, il ne s'agit là que d'un schéma ; les variations individuelles sont nombreuses ; c'est ainsi que, chez une malade, après ingestion de 10 grammes, nous trouvons encore $19^{mg},5$ p. 100 à la douzième heure, et chez une autre $17^{mg},2$ p. 100 à la dix-huitième heure.

Lorsqu'on considère, d'autre part, le taux respectif des sulfamidémies libre et conjuguée, on constate que cette dernière est relativement moins élevée après absorption de 10 grammes qu'après absorption de 5 grammes. Il y a en moyenne deux fois plus de sulfamides libres que de conjuguées dans le sang après absorption de 5 grammes, cinq fois plus après absorption de 10 grammes. Bien entendu, il ne s'agit là que de moyennes, et les variations individuelles sont nombreuses. Toutefois, il y a là un fait à retenir ; il montre que les

possibilités de conjugaison des sulfamides par l'organisme ne sont pas proportionnelles à la dose ingérée.

II. Quant à l'étude de la sulfamido-phlycténie, comme on pourrait l'appeler, elle donne les résultats suivants :

	SANG		PHLYCTÈNE	
	SULFAMIDE libre.	COMBINÉ	LIBRE	COMBINÉ
1 heure.	9	0	1	1
2 heures.	8,4	2,4	1,8	0
3 —	21,6	3,6	5,4	Traces.
4 —	7,5	0	3,6	2
5 —	6,6	0,2	6,6	0
6 —	8,4	0	9	0
7 —	1,8	0	1,8	0
8 —	5,4	1,8	6,6	0
9 —	2,1	0,9	4,2	1
10 —	4,5	0	4,4	0,7
11 —	5,4	0,6	5,6	1
12 —	13,5	0	8,4	0
13 —	4,2	1,2	4,5	0,9
14 —	1,4	1,4	3,6	1,4
14 —	14,4	7,2	12,6	3
15 —	5,4	2,4	7,2	2,8
16 —	8,4	1,6	8,4	1,6
17 —	7,8	0	7,8	0
18 —	10,8	6,4	9,9	6,9
19 —	4,4	2,2	3,6	2,8
20 —	4,2	1,2	5	2,2
21 —	2,1	2,3	4,4	1,6
22 —	Traces.	1,4	1,5	0,3
22 —	1,6	1	2,2	0,8
23 —	Traces.	1,5	3,6	0,4
24 —	1,5	0	2,1	0,7

1° Pendant les trois premières heures, la sulfamido-phlycténie est basse, nettement inférieure à la sulfamidémie. De la quatrième à la dix-huitième heure environ, les taux de sulfamide dans le sang et le liquide de phlyctène sont comparables sinon égaux ; de la dix-huitième à la vingt et unième heure, les quantités de sulfamides restent sensiblement identiques dans le liquide de phlyctène, tandis qu'elles s'abaissent dans le sang ; de la vingt et unième heure à la vingt-quatrième heure, la sulfamido-phlycténie s'abaisse à son tour progressivement, mais elle reste notable à la vingt-quatrième heure : 1 milligramme après ingestion de 5 grammes ; 3 milligrammes après ingestion de 10 grammes.

Ainsi donc la sulfamido-phlycténie suit la sulfamidémie dans ses variations, mais avec un retard de trois heures environ.

2° Dans l'ensemble, les sulfamido-phlycténies après la troisième heure sont de même ordre de grandeur que les sulfamidémies correspondantes ; tantôt la sulfamidémie est un peu plus élevée, tantôt inversement la sulfamido-phlycténie l'emporte, ces variations respectives échappant à toute règle générale. Toutefois, en moyenne, la sulfamidémie l'emporte sur la sulfamido-phlycténie après absorption de 10 grammes, alors qu'elle lui est identique après absorption de 5 grammes.

3° La proportion de sulfamide combinée vis-à-vis de la sulfamide libre est à peu près identique dans le liquide interstitiel et le sang.

De ces recherches, des conclusions pratiques peuvent être tirées. Tout d'abord, la concentration en sulfamide n'atteint un taux suffisant dans les liquides interstitiels, c'est-à-dire au lieu d'action du médicament, qu'avec un retard de deux à trois heures : c'est là une notion importante et qui rend plus impérieuse encore la nécessité d'une sulfamidothérapie précoce et massive d'emblée.

Inversement, la concentration en sulfamide reste notable dans les liquides interstitiels plusieurs heures après qu'elle a considérablement baissé ou s'est même annulée dans le sang. Il y a là un phénomène qui peut amener à ajuster les modalités de réfraction dans l'administration du médicament. Nos recherches continuent d'ailleurs dans cette voie.

(Travail de la Clinique médicale et phtisiologique de la Charité, à Lille [professeur Jean Minet].

ACTUALITES MÉDICALES

De la conduite à tenir dans les sections accidentelles de l'uretère en chirurgie pelvienne.

Si le nombre des blessures accidentelles de l'uretère a diminué considérablement depuis que sont bien établies les règles de la chirurgie pelvienne, il n'en reste pas moins que cette complication peut encore se voir dans certaines circonstances bien définies.

R. Gouverneur et André Dufour étudient ces circonstances et le traitement à suivre (*Revue médicale française*, février 1943, p. 25).

Il existe trois zones spécialement dangereuses : le détroit supérieur, le ligament large, le segment cervico-vaginal.

Au détroit supérieur, l'uretère peut être atteint au cours de la ligature du pédicule utéro-ovarien.

Au niveau du ligament large, l'uretère est plus souvent lésé surtout au cours de l'ablation des tumeurs du ligament large. Ces tumeurs refoulent l'uretère soit en dehors contre la paroi pelvienne, soit en dedans contre les viscères, et, de plus, en le comprimant, modifient son aspect habituel. Étiré, aminci, il ressemble aux veines du voisinage. Dans ces cas, il faut repérer l'uretère dès le début de l'opération au pôle inférieur de la tumeur ou, plus simplement, poser, avant d'intervenir, deux sondes urétérales à demeure. Enfin, il est prudent d'ouvrir le ligament large par section première du ligament rond, ce qui permet de commencer le temps délicat par le bas, par le temps vésical.

Dans le segment terminal, cervico-vaginal de l'uretère, les précautions classiques suffisent à éviter tout incident. Ici encore, si l'utérine lâche, il ne faut jamais prendre le pédicule en masse, mais rechercher l'uretère pour l'éviter.

La réparation de l'uretère se pose dans deux conditions différentes, selon que la blessure est reconnue immédiatement ou non.

Si elle est reconnue immédiatement, on peut, chez une malade résistante, tenter la réparation d'emblée. Une plaie latérale sera suturée, autant que possible par des points extra-muqueux, mais surtout en prenant bien soin de ne pas décoller ni disséquer l'uretère. Les sections totales basses relèvent de la réimplantation vésicale, les sections hautes nécessitent l'urétérorraphie circulaire, avec ses résultats immédiats souvent plus satisfaisants que les résultats lointains.

Chez une malade fatiguée, on abandonnera le bout sectionné dans le fond de la plaie après pose d'une sonde urétérale débouchant dans le vagin. Cette fistule sera traitée ultérieurement.

Pour supprimer une fistule post-opératoire, on essaiera également la réimplantation vésicale des fistules basses, l'implantation colique dans les fistules hautes.

Quelques points de technique ont une grosse importance dans les urétérocystonéostomies : le siège de la réimplantation le plus près possible du trigone ou, en tout cas, le plus bas possible ; le forage oblique de la paroi vésicale pour reproduire la disposition normale ; le choix d'une zone de vessie saine à musculature puissante, souple et contractile ; l'absence de toute tension sur la suture et sur l'uretère ; enfin, la pose d'une sonde urétérale assez grosse remontant de 10 à 12 centimètres dans l'uretère.

Ét. Bernard.

Le Gérant: Dr André Roux-Dessarps.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 12-44. — Dépôt légal n° 122, 4e trimestre 1944
855. — C. O. L. 31 - 1631

LES POUSSÉES ÉVOLUTIVES TARDIVES DES ENCÉPHALOPATHIES INFANTILES

PAR

H. ROGER et Mlle C. SEILLON (de Marseille)

Les encéphalopathies infantiles, à côté de l'étendue et de la gravité des lésions entraînant des dégénérescences irréductibles, à côté de l'apparition précoce dans la première enfance ou le début de la deuxième, à côté de l'association de troubles moteurs et intellectuels, ont encore pour principales caractéristiques leur évolution chronique, leur type de séquelles plus ou moins indélébiles, qui les distinguent bien mieux que la période initiale, aiguë, subaiguë ou lentement progressive, au cours de laquelle elles se sont établies.

En ce qui concerne ces caractères évolutifs, il y a cependant quelques restrictions à apporter. Si la plupart des encéphalopathies infantiles, une fois constituées en quelques semaines ou en quelques mois, restent immuables, il est des formes un peu spéciales, les unes à type plus ou moins régressif, tels la maladie de Little et le syndrome de Cécile Vogt, les autres à type progressif, qui aboutissent à la cachexie et à la mort en deux ou plusieurs années : idiotie amaurotique familiale, maladie de Schilder-Foix, dégénérescence hépato-lenticulaire de Wilson.

Même pour les encéphalopathies banales, qui sont considérées comme fixées, il n'est pas exceptionnel d'assister à quelques poussées évolutives survenant plusieurs années, parfois dix, vingt et même trente ans après l'installation du syndrome morbide. Nous en avons observé un assez grand nombre, dont l'on trouvera le détail dans la thèse de l'un de nous (Marseille, 1942).

Étude clinique. — Ces poussées évolutives se présentent sous deux aspects différents : aggravation du syndrome antérieurement constitué, adjonction d'un nouveau syndrome.

1° *Aggravation du syndrome déjà constitué.* — L'exemple le plus fréquent, et sur lequel nous n'insisterons pas parce qu'il est banal, c'est le réveil où l'apparition, vers huit, dix, quinze ans, de crises comitiales jacksoniennes chez les hémiplégiques infantiles. Ces crises, qui se répéteront par la suite à intervalles plus ou moins rapprochés, peuvent aboutir ultérieurement à un état de mal jacksonien grave. Parfois, la survenue des crises est encore plus tardive : un malade qui présentait depuis l'enfance une légère amyotrophie gauche voit les paroxysmes convulsifs s'installer à l'âge de vingt-sept ans.

Quoiqu'il ne s'agisse pas de véritables encéphalopathies infantiles, puisqu'il ne persiste pas de syndrome neurologique intercalaire, rappelons le réveil, sous forme de crises comitiales de l'adolescence, de processus cérébraux de la première et de la deuxième enfance, ayant alors entraîné des convulsions après trauma obstétrical, après infection broncho-pulmonaire ou intestinale, mais paraissant éteints, et ayant guéri jusque-là sans séquelle notable.

Dans un ordre d'idées similaire, signalons le cas d'une femme de quarante-cinq ans qui, après deux rachi-anesthésies, voit s'installer une parésie spasmodique des membres inférieurs, récidive de troubles spasmodiques de l'enfance dont elle avait guéri, sans gêne ultérieure de la marche.

Parmi les séquelles neurologiques qui s'aggravent, une place à part doit être réservée à l'hémiplégie infantile, qui dans quelques cas s'accentue brusquement à une ou plusieurs reprises, vers six, douze ans et plus, soit spontanément, soit à la suite de l'apparition de crises comitiales répétées. Parfois l'impotence s'aggrave plus lentement : telle notre malade atteinte depuis l'âge de douze ans d'une hémiparésie gauche qui s'était suffisamment atténuée pour permettre le travail et qui, à l'âge de dix-sept ans, progresse tellement qu'elle rend toute occupation impossible. Une hémichoréo-athétose, datant de l'âge de quatre ans, voit ses spasmes se répéter avec une fréquence inaccoutumée vers la puberté.

Un Little, qui avait permis la marche tardive, vers trois, quatre ans, aboutit, à partir de douze ans, à une contracture en demi-flexion des membres inférieurs, immobilisant l'enfant au lit.

Les formes mentales des encéphalopathies infantiles ne sont pas, elles non plus, toutes stationnaires.

Targowla et Lamache ont décrit les débilités mentales évolutives. A l'adolescence, par suite de l'aggravation, on porte parfois le diagnostic de démence précoce, mais en réalité il ne s'agit souvent que de l'accentuation d'un état préexistant.

Sur l'ensemble de 100 psychoses diverses apparues à l'âge adulte (D. P., syndromes dépressifs, etc...), Toulouse et Courtois retrouvent, dans 19 cas, des antécédents d'encéphalopathie survenue avant l'âge de quatre ans et authentifiés par une arriération mentale avec parfois poussées évolutives ou par l'association de séquelles neurologiques.

2° *Apparition d'un nouveau syndrome.* — Cette éventualité est plus rare.

Un syndrome pyramidal vient, à un moment donné, à se compliquer d'un syndrome extra-pyramidal. A une hémiparésie infantile banale se surajoutent, à l'adolescence, des mouvements choréo-athétosiques. Un malade de Vedel et Giraud voit une hémicontracture et un spasme de torsion compliquer à vingt-sept ans son hémiplégie infantile. Chez une jeune fille présentant de l'arriération mentale consécutive à une encéphalite post-morbilleuse, apparaissent à seize ans des crises épileptiques et à trente-huit ans une athétose bilatérale discrète.

Un débile moteur et mental voit, à l'âge de treize ans, à la suite d'une chute de bicyclette, survenir un syndrome strio-pyramidal avec athétose et spasmes de torsion (Barré). Exceptionnellement, c'est du côté opposé que s'installe le nouveau syndrome : syndrome pyramido-extra-pyramidal droit survenu, à l'âge de quatorze ans, chez un hémiplégique infantile gauche.

Un état démentiel vient compliquer les crises comitiales et évolue par poussées parallèles aux paroxysmes convulsifs.

Une mention spéciale doit être réservée à une série de syndromes infundibulo-tubéro-hypophysaires, survenant souvent à la puberté ou plus tard et pouvant être considérés comme les accidents évolutifs tardifs d'encéphalopathies déjà constituées : puberté précoce ou syndrome adiposo-génital, habitus acromégalique, diabète insipide, etc...

Essai pathogénique. — Remarquons d'abord que les poussées évolutives ne paraissent pas appartenir à te processus causal plutôt qu'à tel autre. On les rencontre aussi bien dans les encéphalopathies consécutives à un traumatisme obstétrical que dans celles relevant d'une encéphalite aiguë post-infectieuse.

Les *principaux facteurs d'aggravation* sont : les états infectieux intercurrents (Little congénital aggravé à onze ans après une scarlatine chez un malade de Canel; récidive, à onze ans d'intervalle, à la suite d'une fièvre

typhoïde, d'une parésie des membres inférieurs autrefois survenue après une pneumonie double dans un cas de Conor), — les perturbations fonctionnelles et physiologiques, telles que puberté et grossesse, — plus rarement une intoxication ou un traumatisme.

Par quel mécanisme expliquer ces aggravations?

S'agit-il de la reprise d'un processus infectieux ? On connaît les poussées de la sclérose en plaques et surtout celles d'une encéphalite épidémique, en particulier sa complication parkinsonienne tardive, parfois ultratardive. Nous avons de parti pris éliminé de notre étude tous les faits analogues, qui sont connus comme particulièrement évolutifs. Mais, à côté de ces virus spéciaux, n'y aurait-il pas d'autres virus neurotropes plus banaux, responsables de certaines encéphalites communes de l'enfance et susceptibles de rester longtemps à l'état quiescent et de se réveiller un jour plus ou moins brutalement ?

L'hérédo-syphilis peut, elle aussi, procéder par poussées.

Nous avons, avec Alliez, insisté, après bien des auteurs, sur l'apparition de la paralysie générale infantile ou juvénile, de préférence chez les enfants ou jeunes gens déjà tarés, ayant présenté dès leur jeune âge de l'arriération intellectuelle, du retard scolaire, des troubles du caractère, premières manifestations de leur maladie.

Mais, même en dehors de ces faits, où le tréponème est nettement en cause et qu'on peut éliminer de cette étude, celui-ci ne joue-t-il pas un rôle dans des encéphalopathies infantiles évolutives à tableau clinique moins spécialisé ?

Il faut sans doute faire encore intervenir l'apport de substances toxiques, exogènes (alcool) ou plus souvent endogènes, en particulier l'influence des perturbations hormonales.

A quel processus anatomique rattacher ces poussées évolutives?

Raymond, Cestan incriminent l'extension progressive d'une sclérose névroglique cicatricielle, qui, une fois déclenchée, continue sa marche à bas bruit et, de proche en proche, s'étend et gagne même les territoires voisins.

A cause de l'évolution souvent aiguë, il est plus logique d'admettre des troubles circulatoires, anémie, congestion ou plus souvent œdème encéphalique, ce dernier susceptible d'expliquer, par exemple, les hémiplégies s'accentuant après les crises d'épilepsie. Ces troubles circulatoires peuvent être déclenchés par une infection, une intoxication, un trauma, ou une perturbation endocrinienne.

FORMES NEUROLOGIQUES DES STAPHYLOCOCCIES

LES LOCALISATIONS ENCÉPHALIQUES ET MÉNINGÉES

PAR

J.-E. PAILLAS

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Marseille.

Dans un précédent travail (1), nous avons rappelé l'existence des formes neurologiques prévalentes de l'infection staphylococcique, soit que la localisation nerveuse forme le début apparent de la maladie, soit qu'elle domine la scène clinique. Nous avions alors étudié les formes paraplégiques ; il sera ici question des déterminations encéphaliques et méningées.

Le staphylocoque peut se développer dans le cerveau ou les méninges à la suite d'une inoculation directe, par traumatisme, ou indirecte, par propagation d'une infection de voisinage (ainsi les méningites otogènes). Les suppurations méningo-encéphaliques ainsi provoquées, accidents solitaires qui ne relèvent pas d'une infection générale, n'entrent pas dans le cadre de notre étude. D'autres fois, au contraire, c'est au cours d'une septicopyohémie avérée ou latente, suraiguë ou chronique (2), que la détermination neuro-méningée survient : il peut s'agir d'une métastase directe (abcès du cerveau) ou bien d'une inoculation par contiguïté (méningite après épidurite ou spondylite) ; exceptionnellement, la forme neurologique résume toute la maladie (méningite suraiguë primitive). Ces formes seules nous retiendront, notre intention n'étant pas de faire une revue générale, mais plutôt d'exposer et de commenter quelques observations personnelles.

I. — Syndromes encéphaliques : abcès cérébraux.

Encore que l'on ait décrit des troubles psychiques au cours des staphylococcémies (2 cas de confusion mentale guérie par l'anatoxine et le sérum antistaphylococcique ont été en particulier publiés par J. Leyritz, *Paris médical*, 27 mai 1939), la localisation du germe sur l'encéphale provoque en pratique la formation d'un abcès. En voici un exemple :

OBSERVATION I (3). — Marius Amal... Otite droite à six mois traitée par paracentèse du tympan. A six ans (mai 1938), éruption généralisée terminée au bout d'un mois par un abcès orbitaire droit à staphylocoques purs. Six mois plus tard, violente douleur dans la hanche droite nécessitant une extension continue durant plusieurs mois. En novembre 1938 est réapparue l'otalgie droite, sans otorrhée, bientôt compliquée de violentes céphalées et de vomissements. A ce moment, un médecin constate une discrète hémiparésie gauche ; stase papillaire très avancée, avec nombreuses hémorragies ; liquide céphalo-rachidien : 61 lymphocytes, 0gr,90 d'albumine ; globules rouges, 4 900 000 ; globules blancs, 12 000 (polynucléaires, 69 ; mononucléaires, 3 ; lymphocytes, 28). Réaction de Bordet-Wassermann négative ; azotémie, 0,38.

Entre en neuro-chirurgie le 30 janvier 1939. Obnubilation intense, vomissements quotidiens, exophtalmie accusée, œdème palpébral droit, parésie du droit interne droit, avec mydriase O. D., hémiparésie sensitivo-motrice gauche, Babinski bilatéral, abolition totale des réflexes tendineux des membres inférieurs, Kernig et Lasègue à 25° ; pouls 58, température 37°. Examen otologique négatif. Radiographie du crâne : impressions digitales, frontales et occipitales.

Première intervention, le 1er février 1939 (Dr Arnaud) : sous anesthésie locale, large volet frontal droit qui permet de reconnaître un lobe frontal œdématié ne renfermant pas d'abcès. Aucune modification ne suit cette intervention. Le 3 février, ventriculographie (Dr Arnaud) qui permet de ponctionner au pôle d'élection du ventricule droit une coque d'abcès dont on retire 40 centimètres cubes de pus bien lié renfermant uniquement des staphylocoques blancs. Les jours suivants, l'enfant sort de sa torpeur, se lève et joue à partir du sixième jour. Traitement : ponction de l'abcès par la même voie tous les quatre à cinq jours, avec lavage au bactériophage, vaccination par l'anatoxine.

(1) *Paris médical*, 20 juin 1943, p. 159-163.

(2) Ce sont, suivant les cas, des formes aiguës, subaiguës, prolongées ou chroniques (l'hémoculture est alors exceptionnellement positive ; seules l'évolution et la présence du staphylocoque dans ces foyers pyohémiques successifs permettent d'identifier la maladie).

(3) Résumé d'une observation dont la première partie a déjà été publiée par H. Roger, P. Giraud, M. Arnaud et J. Paillas à la Société d'O. N. O. du Sud-Est (séance du 29 avril 1939).

Le 15 février 1939, somnolence, otalgie droite (examen auriculaire toujours négatif). Nouvelle ponction de l'abcès (Dr Paillas) dont on retire 80 centimètres cubes de pus ; insufflation de l'abcès et prise de clichés : l'abcès, volumineux, mesure 5 centimètres sur 4 et paraît se profiler au-dessous du ventricule droit. Le 18 février : F. O. en très grande amélioration, mais hémianopsie en quadrant supérieur gauche, hémiparésie régressive, état général et psychique excellent. Le 27 février, apparition brutale d'un état de mal à début jacksonien gauche durant cinq heures ; l'abcès reste introuvable à la ponction et les ventricules ramènent un liquide normal ; l'enfant reste agité quelques jours, puis se lève et paraît guéri ; encéphalographie de contrôle le 22 avril 1939 : ventricules normaux.

Nouvelle hospitalisation le 8 juin, après crises comitiales et vomissements. F. O. normaux. P. A. R., 30 grammes ; examen otologique négatif ; hémiparésie gauche avec signe de Babinski.

Deuxième intervention (Dr Arnaud), le 26 juin 1939 : volet temporal droit, dure-mère très tendue, lobe temporal difluent paraissant correspondre à un état d'encéphalite présuppurative ; ablation au bistouri électrique du tissu nécrosé et drainage ; on termine par la résection du volet temporal, qui est nettement ostéitique. Suites locales simples, mais syndrome méningé secondairement régressif. Cicatrisation parfaite.

Le 21 août, au cours d'une tentative de ventriculographie, on pénètre une coque extrêmement dure, dont on retire 80 centimètres cubes de pus verdâtre et dans lequel on injecte de l'air ; prise des clichés : abcès superficiel, gros comme une mandarine, dans la région temporale.

Troisième opération, le 9 septembre 1939 (Dr Paillas). Sous anesthésie locale ; en raison d'une hernie, incision verticale des plans cutanés ; symphyse méningée avec arachnoïdite porcelainée ; ponction de l'abcès : la coque siège à 1 centimètre sous le cortex, il en sort une quantité considérable de pus ; mise en place d'un gros drain de 10 millimètres. Lavage quotidien de la poche au sérum physiologique ; le drain est peu à peu expulsé et, au quinzième jour, on l'enlève définitivement. La température n'a jamais dépassé 37°,5. F. O. toujours normal.

Depuis lors, l'enfant a été régulièrement suivi, l'hémiplégie a partiellement régressé, l'enfant peut courir et utiliser son bras droit pour s'alimenter, mais non pour écrire. Crise comitiale une fois par mois environ, malgré la prise de gardénal. Intelligence normale, mais quelques troubles du caractère.

Cette observation nous montre l'apparition d'un abcès cérébral au cours d'une staphylococcie chronique. Certes, nous n'avons jamais pu obtenir une hémoculture positive, mais les foyers suppurés successifs sont très évocateurs de l'infection : à six mois, otite ; à six ans, abcès à staphylocoques de l'orbite ; quelques mois après, arthrite ou ostéite de la hanche ; à sept ans, abcès cérébral à staphylocoques de l'hémisphère droit.

Cet abcès, traité par large volet décompressif et ponctions successives, parut d'abord guérir sans autre intervention ; l'encéphalographie de contrôle était d'ailleurs normale. Mais, quatre mois plus tard, on voit survenir une encéphalite localisée, puis une collection abondante et superficielle que l'on dut se résoudre à évacuer par drainage, n'ayant pas osé enlever en bloc la coque suivant la technique préconisée par le professeur Clovis Vincent : l'abcédographie gazeuse montrait un tel volume que la collection paraissait occuper la moitié de l'hémisphère. Malheureusement, si l'enfant a conservé la vie, ce fut au prix d'une hémiplégie et de crises comitiales.

Certes, on pourrait se demander s'il ne s'est pas agi d'un simple abcès otogène. Cette façon de voir ne se défend que si l'on considère l'épisode cérébral à part de tous les autres épisodes infectieux présentés par l'enfant. Et, d'ailleurs, l'otite ne s'est-elle pas limitée à un simple écoulement survenu à l'âge de six mois ? Et lorsque l'épisode cérébral se déroula, six ans plus tard, l'examen otologique ne demeura-t-il pas constamment négatif ?

Dès lors, cette observation rentre, semble-t-il, dans le cadre des septicémies chroniques d'emblée que Marcel Arnaud a individualisées en 1937, dans une communication à l'Académie de chirurgie, et qui, depuis, ont été signalées par J. Patel et P. Moiroud dans leur rapport au Congrès de chirurgie de 1938. Parfois l'évacuation d'un gros foyer purulent a paru clore la liste des déterminations successives présentées par le même malade. Ainsi en fut-il dans le cas de Boidin et Mlle Fontaine, où l'on vit un abcès pulmonaire s'évacuer par vomique ; ainsi, dans le cas de Huard et Meyer-May, où la suppuration prostatique fut la dernière localisation. Pareille éventualité favorable semble, pour l'instant, avoir échu à notre petit malade, qui reste guéri depuis quatre ans. Mais peut-on assurer qu'il en sera toujours ainsi ?

Nous verrons plus loin, après avoir rappelé l'existence des méningites à staphylocoques, que parfois l'évolution des déterminations encéphaliques du staphylocoque est encore plus compliquée.

II. — Méningites staphylococciques.

Suivant une classification simple et admise depuis longtemps (Mlle Laurent et Abel, *Archives de médecine des enfants*, août 1922, p. 478 ; Benoit, *Thèse de Toulouse*, 1929-1930), les méningites à staphylocoques se présentent en clinique sous trois aspects :

1° Ou bien il s'agit d'une *méningite traumatique*, par blessure rachidienne ou cranienne, et qui n'est pas du cadre de notre étude ;

2° Ou bien une *infection de voisinage* a secondairement gagné les méninges :

a. A l'extrémité *céphalique*, on a le plus souvent affaire à une otite, parfois à une sinusite, à un furoncle ou à une staphylococcie maligne de la face. De telles infections provoquent des méningites généralisées ou des méningites cérébrales. S'il y a septicémie, elle est secondaire à la lésion initiale et peut accompagner ou suivre la détermination méningée. Chez l'enfant observé par Renault et Cathala (*Société de pédiatrie*, 17 avril 1923), un furoncle du cuir chevelu fut à l'origine de la septicémie et de la méningite. Dans le cas relaté par Dumitresco et Balintineano (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 mai 1930), un furoncle de la région sus-orbitaire propagea l'infection par la veine ophtalmique, thrombosée jusqu'à la base du cerveau.

b. Dans la région spinale, c'est une suppuration osseuse ou épidurale qui est responsable de la méningite. Celle-ci reste localisée au territoire spinal ou ne se propage à la boîte cranienne que secondairement, et l'on comprend le terme de *forme rachidienne primitive* proposé par Chavany et Georges (*Presse médicale*, 3 juillet 1929) pour de telles méningites staphylococciques.

Leur première observation a trait à un homme de trente-deux ans qui présente d'abord un violent lumbago, puis une rachialgie fébrile en relation avec une méningite spinale à staphylocoques dorés. Ce n'est que huit jours après que les signes cérébraux apparaissent, en même temps que l'hémoculture devient positive. Dans leur deuxième observation, on voit une spondylite lombaire s'annoncer par une rachialgie avec syndrome méningé ; l'hémoculture est positive le quatorzième jour, et la ponction lombaire seulement le treizième jour.

P. Harvieu et E. Maison (*Paris médical*, 18 juin 1932)

ont publié deux cas comparables : dans l'un d'eux, l'autopsie permit de préciser la propagation de l'infection depuis le rachis jusqu'à la lepto-méninge.

Fort démonstratif également est le cas publié par Bezançon, Weismann-Netter et Destouches (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 décembre 1928). Une jeune femme de trente ans présente un syndrome méningé intense avec liquide trouble riche en polynucléaires, mais aseptique ; dès le premier examen, on est frappé par l'existence d'un œdème lombaire léger. Le staphylocoque est mis en évidence dans le sang et le liquide céphalo-rachidien quelques jours plus tard. Puis apparaissent des abcès ossifluents de la cuisse, et la radiographie montre une spondylite sur D XII-L I. La guérison survient après fistulisation paravertébrale.

L'étudiant observé par Mathieu et Zivré (*Soc. de méd. de Nancy*, 9 décembre 1936) ressent une brusque douleur sciatique quelques jours après un furoncle de la nuque. Il devait mourir en six jours de méningite aiguë à staphylocoques.

Nous résumerons enfin l'observation personnelle suivante, étudiée avec M. Recordier (1). La seconde partie de cette observation a déjà été relatée dans notre précédent travail.

OBS. II. — Br... Gaston présente des foyers suppuratifs osseux multiples et successifs depuis l'âge de huit ans. Vers le 4 ou 5 juillet 1942 (à vingt-huit ans), à la suite d'un effort violent, douleur dans la région lombaire durant cinq minutes. Le 10 juillet, discrètes céphalées fronto-occipitales, et surtout lombalgie et torticolis. Aggravation progressive de ces douleurs, qui se produisent par accès violents, avec irradiation sciatique. Cet état dure six à sept jours. Puis, rachialgies permanentes, céphalées continuelles. Cependant, la marche paraît calmer les douleurs ; le malade poursuit ses occupations et peut même faire 730 kilomètres en conduisant son automobile malgré l'intensité des douleurs. Mais, à son arrivée à Marseille, il est exténué, légèrement fébrile (38°). Le lendemain, vomissements, obnubilation. Il est alors hospitalisé à la Clinique des maladies contagieuses (Dr Periot). Il ne devait reprendre sa pleine conscience que vers le 10 août et garder une amnésie lacunaire de toute cette période.

L'examen fait lors de l'entrée à l'hôpital est en faveur d'une méningite aiguë d'une étiologie indéterminée (on ne connaît alors rien de l'histoire ni des antécédents). Température 38°,8, pouls 80 ; sujet couché en chien de fusil, délirant, dyspnéique, facies vultueux, signes de Kernig et de Brudzinski intenses, hyperesthésie cutanée, aréflexie tendineuse généralisée, réflexe cutané plantaire en flexion. Examen otologique normal. F. O. normal. Liquide céphalo-rachidien purulent, sans germes à l'examen direct. Injection intrarachidienne immédiate de sérum antiméningococcique ; soludagénan par voie musculaire. Les jours suivants, thiazomide. Peu à peu, la fièvre diminue ; elle est au-dessous de 38° à partir du 1er août. La conscience reparaît, mais le Kernig persiste, ainsi que l'aréflexie tendineuse ; rétention vésicale nécessitant le sondage biquotidien pendant une semaine. Puis l'état s'améliore, et le 15 août la méningite peut être considérée comme guérie.

Voici les différents examens de liquide céphalo-rachidien pratiqués :

Le 24 juillet : liquide trouble, puriforme; polynucléaires 80 p. 100, lymphocytes 20 ; albumine 0gr,80 ; pas de germes à l'examen direct ni à la culture.

Le 25 juillet : liquide hémorragique, pas de germes.

Le 5 août : liquide purulent à staphylocoques dorés.

Le 7 août : polynucléaires intacts, rares colonies de staphylocoques à la culture (ponction sous-occipitale).

Traitement suivi : 60 centimètres cubes de sérum antiméningococcique ; 23 grammes de dagénan (*per os* et intramusculaire) et 48 grammes de thiazomide.

C'est alors que survient une paraplégie flasque qui guérit après la laminectomie : il existait une épidurite et une ostéite d'une apophyse articulaire lombaire.

(1) Observation publiée à la Société de chirurgie de Marseille (séance commune avec la Société de chirurgie de Lyon) en mai 1943.

A considérer les symptômes présentés par notre malade, il apparaît que la méningite a d'abord été spinale, déclenchée par l'ostéite lombaire, et s'est secondairement généralisée aux méninges craniennes. D'autre part, le premier examen de liquide céphalo-rachidien témoigne d'une réaction puriforme aseptique, développée sans doute au contact du foyer osseux, et la véritable infection des espaces arachnoïdiens ne s'est manifestée que plus tard, puisque seule la troisième ponction lombaire mit le germe en évidence.

3° Enfin, il peut s'agir d'une *méningite pure ou primitive* apparue au cours d'un état septicémique latent ou avéré ; malgré les explorations les plus attentives, on ne trouve pas de foyer original de voisinage (osseux ou épidural). Telle est l'observation rapportée par Audoye (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 mai 1939) : on ne put déceler, même à l'autopsie, l'origine de la méningite staphylococcique suraiguë mortelle.

a. Parfois *la méningite ouvre la maladie* et la septicémie staphylococcique évolue ultérieurement, si le malade survit à la détermination méningée.

L'enfant observé par Laporte et Calazel (*in* Thèse Benoit) présente, trois semaines après une ampoule suppurée du talon, une méningite aiguë. La ponction lombaire ramène du pus riche en staphylocoques. Quelques jours après, ostéite aiguë du tibia ; guérison progressive ; mais, un an plus tard, nouvelle détermination osseuse sur la clavicule. Pareille guérison est exceptionnelle : habituellement, la terminaison est fatale.

Dans le cas publié par Étienne et Grosjean (*Progrès médical* du 5 août 1916), on voit évoluer successivement un syndrome méningé à début foudroyant, une localisation pleuro-pulmonaire, puis une reprise du syndrome méningé avec liquide céphalo-rachidien riche en staphylocoques blancs, une phlébite, un phlegmon de la cuisse. Le décès survient deux mois après le début des céphalées. Le staphylocoque blanc avait également été mis en évidence dans le sang.

b. D'autres fois, la méningite apparaît *au cours de la septicémie*.

Un homme de trente-huit ans, suivi par Abel, Verain et Jacops (*Revue médicale de Nancy*, 1937, p. 202), contracte un furoncle de la nuque évoluant spontanément et, semble-t-il, heureusement. Apparaît ensuite une phase infectieuse d'allure grippale, correspondant en fait au stade septicémique. Puis survient un troisième stade de méningite spinale localisée avec rachialgie sans céphalées, et enfin un quatrième stade de méningite cérébrale terminale avec hémiplégie. L'autopsie ne met en évidence ni foyer osseux, ni foyer nerveux parenchymateux, mais seulement une purulence diffuse des méninges. Le staphylocoque fut décelé dans le liquide céphalo-rachidien, les crachats et les prélèvements nécropsiques.

Voici un autre cas inédit qui a évolué en trois phases: méningite, puis ventriculite suppurée, et enfin abcès cérébral au cours d'une staphylococcie subaiguë ; la guérison se maintient actuellement.

OBS. III. — On... Agnel, vingt-huit ans, sans antécédents particuliers.

Au mois de juillet 1942, furoncles sur le visage qui gué-

rissent rapidement ; vers le 15 septembre 1942, abcès du coude droit ; la température à 41° ne cède pas à l'incision : une pneumopathie aiguë, d'allure pneumonique, évolue en une semaine environ, et la fièvre tombe alors en lysis. Après dix jours de convalescence, il reprend son travail. Mais, une semaine plus tard, apparition progressive de céphalées bientôt violentes, avec fièvre et vomissements : il s'agit d'une méningite aiguë qui nécessite l'hospitalisation à l'hôpital de la Conception. Une ponction lombaire aurait été pratiquée : liquide céphalo-rachidien clair contenant 185 éléments par millimètre cube ; plusieurs ponctions lombaires sont ainsi faites, dont nous ne connaissons pas les résultats, mais jamais on n'aurait trouvé de germes. Traité par des sulfamidés, On... entre en convalescence et regagne son domicile.

Vers le 20 octobre, reprise des céphalées, évoluant par accès paroxystiques très violents, prédominant dans la région frontale gauche, avec vomissements. La fièvre ne dépasse pas 37°,5, pouls 48 ; transpirations profuses, grande asthénie, grand amaigrissement, bâillements et hoquet ; psychisme clair, mais parfois élocution difficile. Une nouvelle ponction lombaire donne : 0gr,70 d'albumine, 30 éléments (lymphocytes et polynucléaires en parties égales).

Lors de notre examen du 3 novembre 1942, on trouve une hypotonie faciale droite, une manœuvre de Barré légèrement positive à la jambe droite et un signe de Babinski intermittent à droite ; nuque souple, pas de Kernig. Nous portons alors le diagnostic d'abcès du cerveau frontal gauche, d'autant que notre ami P. Guillot constate une stase papillaire.

Une ponction ventriculaire (5 novembre 1942), effectuée par voie frontale, ramène un liquide clair à droite et du liquide jaunâtre à gauche : la culture de ce dernier mit en évidence du staphylocoque doré.

Le 9 novembre, ventriculographie : petit ventricule droit rejeté en dehors, ventricule gauche invisible. *Intervention* immédiate (J. Paillas) : taille d'un grand volet fronto-pariétal gauche ; on ne trouve qu'un œdème cérébral, et les différentes ponctions ne découvrent pas d'abcès ; lavage du ventricule gauche au soluseptoplix ; reposition du volet sans le fixer.

Suites simples : l'état général s'améliore, les vomissements cessent, la stase papillaire diminue. La radiographie faite quelques jours plus tard montre le soulèvement du volet osseux.

Nouvelle ventriculographie (25 novembre) : appareil ventriculaire normal, mais volet soulevé.

Nous pensons alors avoir affaire à une méningo-ventriculite staphylococcique avec œdème cérébral. Le 3 décembre, On... quittait l'hôpital.

Le 24 décembre on notait : papilles plates, volet bien reposé, aucun signe neurologique, mais douleurs à la hanche droite (radiographie ; discrète réaction des contours cotyloïdiens).

Du 11 janvier au 19 mars 1943, nouvelle hospitalisation motivée par la reprise de céphalées, des vomissements, de la torpeur et de la fièvre, qui fait des clochers à 40°, avec sueurs profuses : nuque très raide, Kernig intense, sans signes en foyer ; volet soulevé ; la ponction des deux ventricules ramène du liquide louche contenant du staphylocoque doré et des polynucléaires abondants plus ou moins altérés. Ventriculographie normale, mais volet soulevé (13 janvier). On poursuit alors le traitement par des lavages spino-ventriculaires au soluseptoplix. L'état s'améliore peu à peu et l'on croit la poussée terminée, mais nouvelle rechute le 4 février ; ponction sous-occipitale : nombreux polynucléaires non altérés, absence de germes à l'examen direct, mais en culture colonies de staphylocoques dorés. Nouvelle amélioration ; le malade quitte à nouveau l'hôpital en bon état apparent le 19 mars. Durant toute cette longue période, divers examens de sang ont été pratiqués : l'anémie rouge a oscillé entre 3 180 000 et 3 400 000 ; la leucocytose entre 5 600 et 5 800 ; la polynucléose entre 82 et 78 p. 100. Hémoculture négative.

Nouvelle hospitalisation le 8 mai 1943, motivée par trois crises comitiales généralisées datant de trois jours et suivies d'hémiplégie gauche. A l'examen : torpeur très accusée, hémiplégie gauche complète flasque sans Babinski. Par l'orifice de trépano-ponction frontal droit, on évacue un abcès cérébral (7 centimètres cubes de pus à staphylocoques) et on injecte de l'air par la même voie : cette abcédographie gazeuse montre que la collection est située dans le pôle frontal droit, vers la voûte. Quatre ponctions par la même voie, à quelques jours d'intervalle, avec lavage au septoplix, suffisent à assécher l'abcès. L'hémiplégie régresse entièrement. Le 2 août, On... reprend son travail et le poursuit depuis lors sans aucun trouble (25 octobre 1943).

Les traitements suivis ont consisté en cinq séries de sulfamidés (1162 F, 693, 2090 RP) de 30 à 40 grammes chacune, associés à la prise d'iodure de sodium (1gr,50 *pro die*) ; anatoxinothérapie ; auto-vaccin ; immuno-transfusions.

Si la staphylococcie encéphalique ne fait ici pas de doute, l'interprétation des différentes poussées évolutives reste délicate. Après l'ouverture du volet explorateur nous avions rejeté le diagnostic d'abcès du cerveau, et nous pensions avoir affaire à une méningo-ventriculite primitive. Mais le dernier épisode, qui réside en un abcès intraparenchymateux actuellement guéri, pourrait suggérer une autre interprétation : un petit abcès paraventriculaire gauche aurait bien pu être responsable au début de l'œdème cérébral et de la réaction ventriculaire ; il se serait ensuite résorbé spontanément, peut-être après ouverture dans le ventricule (celui-ci contenait en effet du staphylocoque doré). Le large volet décompressif permit en tout cas à l'œdème cérébral de se développer et laissa le temps à la sulfamidothérapie intensive et aux autres thérapeutiques d'agir favorablement.

4° Au point de vue *évolutif*, les méningites au cours des staphylococcémies offrent trois modalités : elles peuvent être suraiguës, aiguës, subaiguës ou chroniques.

Suraiguës : elles tuent en quelques jours. Tel le cas publié par Audoy, avec mort au quatrième jour.

Les formes *aiguës* semblaient autrefois les plus fréquentes. Mais les traitements modernes, iodo-sulfamidothérapie en particulier, sont susceptibles, semble-t-il, d'en diminuer la fréquence, soit par suite de la guérison, soit en atténuant sur le mode subaigu.

C'est ainsi que les formes *subaiguës*, qui existaient spontanément autrefois (le malade observé par Étienne et Grosjean décéda deux mois après le début), peuvent être consécutives aux thérapeutiques actuelles et se terminer par la guérison (notre observation III).

III. — Pronostic.

Les localisations méningo-encéphaliques sont parmi les plus graves des déterminations staphylococciques. Encore le pronostic est-il parfois rendu plus sombre par l'association à d'autres localisations viscérales. Il s'agit alors de septicémie aiguë, et c'est l'atteinte de tout l'organisme qui entraîne la mort. Ainsi, dans le cas de Raimbaud, Serres et Duc (*Soc. des sciences médicales de Montpellier*, 17 avril 1942), le décès survient au neuvième jour par multiples foyers suppurés : méningite, endocardite végétante, embolie dans le rein, la rate et le cerveau.

D'un autre point de vue, les méningites sont plus graves que les abcès du cerveau. Si elles ne guérissent pas rapidement, il faut toujours redouter l'apparition de cloisonnements générateurs de séquelles hypertensives (formes cérébrales) ou paraplégiques (formes spinales).

Enfin, le pronostic immédiat ou lointain reste surtout

celui des staphylococcémies : virulence du germe et possibilité de reprise tardive de l'infection, alors que la guérison semblait assurée. Peut-on jamais affirmer la guérison définitive d'une staphylococcémie !

Les thérapeutiques modernes ont certainement atténué la gravité de ces formes neurologiques. En période aiguë, l'iodo-sulfamidothérapie intensive, suivant la méthode de Legroux, associée à de petites transfusions répétées (ou mieux des immuno-transfusions), est sans doute le meilleur traitement. Nous avons administré les sulfamides par voie buccale (1162 F et surtout 2090R P) ou parentérale (693), et nous avons lavé les méninges, les ventricules ou les abcès avec du 1162 F soluble. Il faut savoir ne pas abandonner trop tôt l'administration des sulfamidés et de l'iode, qui doivent être poursuivis même après la défervescence thermique. L'anatoxinothérapie paraît un adjuvant utile à la période de rémission. Notre premier malade, cependant, n'a pas bénéficié de cette méthode, dont nous n'avions pas encore la pratique.

Enfin l'abcès cérébral doit, autant que possible, être traité par la méthode actuellement classique mise en honneur par le professeur Clovis Vincent (grand volet décompressif, ponctions répétées, ablation de la coque). Les circonstances ont fait cependant que les deux abcès illustrant cet article ont guéri par le grand volet décompressif, suivi de drainage pour l'un, de ponctions répétées pour l'autre.

[*Travail, de la Clinique neurologique* (Prof. H. Roger) *et du Service de neuro-chirurgie* (Dr Marcel Arnaud) *de la Faculté de médecine de Marseille.*]

LES PRODUITS ANTITHYROIDIENS UN NOUVEAU TRAITEMENT MÉDICAL DES THYRÉOTOXICOSES

PAR

C. ALBAHARY

Chef de clinique médicale à la Faculté.

En 1936, I. Abelin rappelait que certains produits, l'acétonitrile, le chou, avaient une nette tendance goitrigène, fait qu'avaient déjà rapporté McCarrison, Clawson et Webster à la Conférence de Berne de 1933. D'autres substances alimentaires, des céréales en particulier, le froment, le sorgho, semblaient avoir un pouvoir voisin. Les travaux ultérieurs de Cheyney, de Marine, de Crotti, de Blum confirmèrent ces assertions en montrant l'évolution caractéristique de la configuration histologique de la glande thyroïde de lapin soumis quinze à trente jours à l'intoxication expérimentale. Crotti prétendit avoir retrouvé dans nombre de choux un champignon particulier, un hypomycète qu'il observait fréquemment dans les goitres extirpés chirurgicalement et les eaux des régions goitrigènes. Et Blum, en 1938, parlait de traiter les hyperthyroïdies confirmées par une alimentation électivement composée de choux. La carence iodée semblait malgré tout la raison fondamentale de ces différents processus goitrigènes. Tout devait se passer comme si ces substances, céréales, choux, agissaient en augmentant les besoins de l'organisme en iode, autrement dit, en en provoquant une déficience relative.

Dans un autre ordre d'idées, l'attention fut attirée à la même époque par différents tests d'antagonisme thyroxine-vitamine A, que von Euler étudia tout spécialement dès 1933. A son avis, la vitamine A agissait en inactivant la thyroxine ; pour Fellinger et Hochstaedt, il fallait incriminer une action plus complexe, une inhibition conjuguée de la sécrétion de la thyréostimuline hypophysaire. Ce même problème physio-pathologique se pose aussi à propos des récentes substances goitrigènes objet d'étude de ces dernières années.

Après la vitamine A, on rechercha en la vitamine B_1 (ou thiamine) un autre facteur antithyroïdien (Drill, Peters et Rossiter). L'hyperthyroïdie, activant les phénomènes généraux d'oxydation cellulaire, entraînerait une certaine déficience en thiamine qui serait mesurable expérimentalement. Frazier et Ravdin auraient utilisé avec quelques succès un traitement pré-opératoire thiaminé de l'hyperthyroïdie. L'efficacité vitaminique, si tant est qu'elle existe, est probablement liée à son activité de catalyseur d'oxydo-réduction qui est celle de la cocarboxylase, c'est-à-dire de son acide pyro-phosphorique. Il est difficile à l'heure actuelle de préciser la partie active de la thiamine, de son noyau pyrimidine ou plus spécialement de son cycle pentagonal thiazolique. Pourtant, depuis qu'on sait la valeur antithyroïdienne d'un certain nombre de corps soufrés, tout porte à croire que le cycle pentagonal soit le groupement essentiel.

En 1941, Rawson reconnut par hasard l'action goitrigène du thiocyanate de potassium utilisé dans le traitement de l'hypertension. Vers la même époque, les Mackensies et McCollum, au cours de multiples expériences destinées à préciser la valeur antibactérienne de la sulfaguanidine dans l'intestin du rat, notèrent incidemment les répercussions non négligeables de ce sulfamide sur la glande thyroïde. En 1942, Richter et Clisby expérimentèrent la thio-urée et ses dérivés, dont ils reconnurent l'action plus manifeste encore. Et Kennedy, ayant de son côté remarqué la valeur goitrigène des graines de colza, rapprocha le principe responsable de l'allylthio-urée. Depuis, ces différents produits ont été proposés dans le traitement même de l'hyperthyroïdie dans les pays anglo-saxons, avec des résultats intéressants (Astwood, Williams et Bissel, Rawson, etc.).

Nées de deux sources différentes, les recherches expérimentales venaient ainsi se confirmer. Presque toutes es substances d'activité reconnue sont des dérivés sulfamidés ou des dérivés de la thio-urée comme le thio-uracil. D'autres produits ont également été étudiés, mais la plupart d'entre eux ne semblent pas avoir l'activité goitrigène des précédents.

Personnellement, depuis décembre 1943, nous nous sommes adressé à la thio-urée, et nous avons ainsi traité des malades basedowiens qui nous ont été obligeamment confiés par le Dr Welti, soit d'une manière ambulatoire, soit à titre pré-opératoire, dans le service hospitalier de M. le professeur Fiessinger. Par ailleurs, nous avons voulu vérifier parallèlement l'action du produit par injection parentérale chez l'animal préalablement thyroxiné dans le laboratoire de l'Académie de médecine, que M. le professeur H. Benard mit très aimablement à notre disposition.

Un ensemble de circonstances indépendantes de notre volonté ne nous a pas permis d'aboutir, à l'heure actuelle, à des résultats suffisants pour que nous puissions en faire état dans l'exposé qui va suivre.

***

La similitude des effets obtenus avec les dérivés sulfamidés comme la sulfaguanidine, la sulfadiazine... la thio-urée et ses propres dérivés autorise une description commune des résultats, tant expérimentaux que cliniques et biologiques, et de l'interprétation des phénomènes.

Les résultats expérimentaux. — Depuis le travail princeps des Mackenzies et de McCollum, qui relate les effets de la sulfaguanidine sur la glande thyroïde de rats, les expérimentations ont été reprises chez le rat, la souris, le poulet, le chien, tant avec la sulfa-guanidine que la thio-urée. Le cobaye, par contre, est un mauvais animal d'expérience. A notre connaissance les Anglo-Saxons ont spécialement étudié les modifications histologiques déterminées chez l'animal normal, jeune ou vieux, mâle ou femelle, par l'administration du produit. Des difficultés matérielles nous ont empêché, il y a quelques mois, de mener à bien des recherches similaires, mais chez l'animal préalablement thyroxiné. Quoi qu'il en soit, ces différents corps déterminent de manière nette et univoque certaines perturbations chez l'animal sain, qui leur ont fait donner le qualificatif de goitrigènes.

Dès les dixième-quinzième jour, la glande se tuméfie visiblement : elle peut augmenter de 30 p. 100 dès le deuxième ou troisième, pour dépasser ensuite 200 et 300 p. 100. En outre, à cette hypertrophie s'associent des signes évidents d'hyperplasie. L'épithélium bas cubique normal, avec ses noyaux allongés et denses, prend le type cylindrique, ses noyaux se gonflent, s'arrondissent, et la chromatine plus claire se dessine, fine et diffuse. La colloïde diminue dans des proportions variables, mais toujours sensibles, tandis que la lumière des vésicules se restreint et s'aplatit. Des images de mitoses ne sont pas rares. La rapidité de ces transformations varie avec les doses administrées.

En pathologie humaine, la glande thyroïde des basedowiens, sous l'effet de ces mêmes produits, se tuméfie un peu dans les premiers jours, puis diminue et perd de sa fermeté. Du point de vue histologique, on ne constate pas de modification fondamentale, d'autant que ces dérivés soufrés, comme la thyréotoxicose elle-même, tendent à produire grossièrement des altérations analogues : transformation de l'épithélium cubique et fonte colloïde. Mais, comme l'a souligné Marine depuis longtemps, cet aspect histologique ne représente en aucune façon de manière spécifique et exclusive une hypersécrétion thyroïdienne toxique (1). On note d'ailleurs assez fréquemment, en outre, la présence d'îlots lymphoïdes, qui sont au contraire un indice de moindre activité. Il est à remarquer que les malades qui présentent à l'intervention les altérations les plus nettes sont ceux qui, cliniquement et biologiquement, répondent le plus favorablement, à condition de n'avoir pas été préalablement traités par l'iode, auquel cas l'amélioration est en général retardée ; tout se passe comme si cet apport primitif permettait de mettre en réserve une plus grande quantité de corps toxique contre lequel la sulfamide ou la thio-urée prescrites ensuite n'ont plus aucun pouvoir.

Effet clinique et biologique. — Les basedowiens traités voient se dessiner l'amélioration clinique et biologique au bout d'une dizaine de jours dans les cas favorables. Elle porte en particulier sur la courbe pondérale, les phénomènes cardio-vasculaires, le métabolisme basal et le taux du cholestérol.

(1) C. f. C. ALBAHARY, *Le Progrès médical*, 1941, 431.

Un assez grand nombre d'observations étrangères signalent, en effet, le ralentissement de la tachycardie, voire l'atténuation de troubles du rythme et le gain de poids. On note aussi, quoique plus inconstamment, l'amélioration des troubles végétatifs, de la nervosité, de la transpiration, des bouffées congestives et du tremblement, voire même de l'exophtalmie. Quelques malades ont pu reprendre des occupations professionnelles nécessairement interrompues.

En moyenne, ces résultats nécessitent un traitement régulier pendant trois à cinq semaines, parfois bien davantage. Les cures trop brèves ou fractionnées paraissent inefficaces. Il existe une période de latence avant que le produit réagisse : elle correspond vraisemblablement à la consommation de la thyroxine normale ou adultérée déjà synthétisée, sur laquelle il n'offre plus de prise.

Nous attribuons à de trop courtes tentatives la majorité des insuccès que nous avons enregistrés.

Du point de vue biologique, l'abaissement du métabolisme basal constitue le fait dominant. Il s'opère, en général, de concert avec l'amendement des signes cliniques, mais il s'amorce souvent le premier. Il se précise ensuite lentement et progressivement pour tendre vers un chiffre normal qu'il n'atteint pas toujours malgré la poursuite prolongée de la médication. Par contre, son interruption prématurée aboutit à sa réascension. Nous ignorons encore la quantité globale et la durée d'administration des produits grâce auxquels on pourrait espérer un résultat irréversible. De son côté, la cholestérolémie tend à rejoindre son taux normal.

Nous avons vu plus haut que l'administration préalable d'iode retarde ces résultats, probablement en favorisant la formation et le stockage d'une hormone adulte contre laquelle on ne peut plus rien. Par contre, l'iode donné en cours de traitement s'élimine dans les urines à des taux nettement supérieurs à ceux qu'on observe, en général, chez les basedowiens non traités, ce qui signifie en d'autres termes qu'il n'est plus aussi avidement fixé par la glande hyperplasiée (Hertz, Roberts et Salter, « Le métabolisme de l'iode dans la maladie de Basedow », *J. Clin. Invest.*, XXI, 1942, 25).

Administration des substances antithyroïdiennes, choix, doses, effets toxiques. — Astwood a expérimenté plus de 100 substances parmi les sulfamides, la thio-urée et leurs dérivés. Outre la sulfaguanidine, le premier sulfamide expérimenté, il faut surtout retenir la sulfadiazine, la sulfapyridine et le sulfathiazol, tandis que le 1162 F est moins indiqué. La thio-urée semble approximativement six à huit fois plus active, ainsi que la diéthylthio-urée, l'allylthio-urée, que Kennedy fut amené à essayer à propos de l'action goitrigène des graines de colza. La phénylthio-urée est également active, mais le thio-uracil semble le produit le meilleur de tous. L'acétylthio-urée et la thio-acétamide sont dénuées d'action. L'acide para-amino-benzoïque ne produirait qu'une hypertrophie glandulaire isolée. Enfin, bien d'autres substances expérimentées, telles que : sulfonal, cystine, cystéine et thiocyannates sont pratiquement sans effet. L'aminothiazol mis à part, dont les recherches en cours de Perrault et de ses collaborateurs semblent souligner l'activité, la thio-urée et le thio-uracil sont les produits actuellement les plus employés. Si la thio-urée est un peu moins active, elle est aussi moins toxique. Cependant, aux doses usuelles, elle provoque assez souvent des troubles digestifs précoces, parfois des céphalées, vertiges et troubles vaso-moteurs. La présentation en pilules glutinisées nous a paru indiquée tant à ce

propos que pour éviter l'odeur désagréable de l'haleine qui suit souvent son ingestion en nature. Depuis quelques mois on signale à l'étranger quelques cas d'accidents plus sérieux consécutifs à l'utilisation de la thio-urée et surtout du thio-uracil, accidents assez proches de ceux qu'on attribue assez souvent encore aux sulfamides, en d'autres termes, accidents à type de sidération de la lignée granuleuse de l'hémopoïèse, avec ou sans thrombopénie. Sans doute sont-ils rares, généralement curables, mais ils engagent malgré tout à conduire avec le plus de discrétion possible une cure qui devra être prolongée parfois plusieurs mois.

On peut prescrire *1 à 2 grammes de thio-urée* en prises fractionnées chaque jour comme cure d'attaque ou *0,60 à 0,80 de thio-uracil*. Lorsque l'amélioration clinique et l'abaissement du métabolisme basal deviennent manifestes, on réduira la *dose d'entretien à 0,50* du premier produit, 0,20 de l'autre. Ces chiffres ne sauraient être considérés comme rigoureux que le jour où aura été déterminé le seuil nécessaire d'efficacité antithyroïdienne des produits en cause. L'une et l'autre substances sont rapidement absorbées et vite éliminées. Dans le quart d'heure qui suit leur administration, leur concentration sanguine atteint un maximum, puis diminue rapidement, mais persiste malgré tout environ soixante-douze heures. L'élimination urinaire maximale se situe vers la deuxième heure.

Thio-urée et thio-uracil paraissent se fixer électivement sur les surrénales, les éléments blancs de la moelle osseuse et l'anté-hypophyse, notion qui illustre une fois de plus le fait que les toxiques de l'hémopoïèse sont fréquemment aussi des toxiques glandulaires.

Interprétation des faits. Mécanisme d'action. — Sulfamides, thio-urée et leurs dérivés ne semblent agir ni par voie d'inhibition intestinale de quelque métabolisme indispensable qui y trouverait normalement son origine, ni par effet de narcose, ni par anémie, mais par effet directement thyréotrope. Or ces substances ne semblent pas avoir d'action directe sur la thyroxine constituée au sein même de la glande thyroïde ou dans le sang circulant, pas plus qu'une action périphérique susceptible d'augmenter les besoins organiques en thyroxine. En définitive, elles paraissent vraisemblablement bloquer l'hormone thyroïdienne naissante à l'état de préhormone inactive, à laquelle l'addition de l'iode nécessaire à sa mise en valeur ne peut plus s'opérer. Par une sorte de mécanisme compensateur, cet état de fait engendre une hypertrophie de la glande et une stimulation de la fonction thyréotrope de l'anté-hypophyse.

Cette conception trouve déjà confirmation dans les faits suivants :

— L'avidité habituelle de la glande thyroïde pour l'iode va décroissant ;

— L'administration d'iodure de sodium n'a aucun effet protecteur contre l'action antithyroïdienne des produits, peut-être même au contraire (les Mackenzies), tandis que l'administration de doses même très faibles de poudre de corps thyroïde ou de thyroxine évite tous les troubles morphologiques et histologiques rapportés ;

— La structure histologique de l'anté-hypophyse prend un type voisin de celui qu'on trouve après thyroïdectomie (diminution des cellules éosinophiles, du nombre des granulations ; vacuolisation ; basophilisme, apparition de cellules dites de thyroïdectomie) ;

— Chez des animaux thyroïdectomisés, sulfamides et thio-urée n'entraînent aucun des troubles cliniques ni biologiques constatés chez des animaux intacts.

Ainsi, tout porte à croire que ces substances antithyroïdiennes sollicitent de par leur action même, tout comme la thyroïdectomie, une réaction hypophysaire, et que cette réaction entraîne secondairement l'hyperplasie des épithéliums acineux thyroïdiens par l'intermédiaire d'une hypersécrétion d'hormone thyréotrope. En effet, les Mackensies, Gersh et leurs collaborateurs ont montré que l'administration de ces produits chez des rats préalablement hypophysectomisés n'aboutit qu'à une hypertrophie thyroïdienne très modérée, souvent discutable même, et surtout ne donne plus les lésions histologiques habituelles d'hyperplasie. En définitive, l'hyperplasie thyroïdienne déterminée par les substances que nous avons signalées paraît s'opérer de fait par l'intermédiaire d'une sollicitation hypophysaire déclenchée par l'hypofonctionnement glandulaire ; et cette hyperplasie, que les substances administrées ne peuvent empêcher, pas plus que l'adjonction d'iode ou d'iodure au régime, ne saurait aboutir à un hyperfonctionnement thyroïdien, parce que la pré-hormone ainsi formée n'est plus capable de se transformer en une hormone active.

Nous nous demandons, malgré tout, si ces différents produits ne possèdent pas une certaine activité proprement périphérique et de mécanisme complexe, pour tenter d'expliquer quelques cas d'amaigrissement assez considérable que nous avons vu s'opérer chez des obèses dans des conditions similaires de traitement.

Tels sont ces nouveaux produits goitrigènes antithyroxiniques. Leur étude encore assez neuve nécessite bien d'autres investigations. Mais il est juste d'en souligner l'intérêt si l'avenir vient confirmer ces premières données, car c'est pour ainsi dire la première fois qu'on expérimente avec autant de succès des substances antihormonales dans le vaste domaine de la chimiothérapie.

Bibliographie.

ABELIN (I.), *Wien. Klin. Woch.*, 25 septembre 1936, p. 1185.
ASTWOOD (E.-B.), Traitement des thyréotoxicoses par la thio-urée (*J. A. M. A.*, 122, 8 mai 1943, p. 78-81).
ASTWOOD (E.-B.), SULLIVAN (S.), BISSEL (A.), et TYSLOWITZ (R.), Action de quelques sulfamides et de la thio-urée sur la fonction thyroïdienne du rat (*Endocrin.*, XXXII, février 1943, p. 210-225) ; La nature chimique des produits inhibant la fonction thyroïdienne (*J. Pharm. Exp. Therap.*, 1943, p. 78-79).
— et BISSEL (A.), Effet du thio-uracil sur la teneur en iode de la thyroïde (*Endocrin.*, XXXIV, avril 1944, p. 282-300).
BARTELS (E.-C.), Le thio-uracil, son utilisation à titre pré-opératoire dans les hyperthyroïdies sévères (*J. A. M. A.*, 125, t. I, 6 mai 1944, p. 24).
BAUMANN (E.-J.), METZGER (N.) et MARINE (D.) Action de la thio-urée sur la thyroïde du lapin (*Endocrin.*, XXXIV, t. I, janvier 1944, p. 44).
BLUM, Maladie de Basedow, étude expérimentale (*Schweiz. Med. Woch.*, LXVIII, 23 juillet 1938, p. 889-892).
CROTTI, Pathogénie du goitre endémique (*Thyroïde et thymus*, 1 vol., 1938, Fébiger, édit.).
FRAZIER et RAVOIN, Vitamine B et traitement pré-opératoire des thyréotoxicoses (*Surgery*, IV, nov. 1938, p. 680).
GABRILOVE (M.-D.) et KERTMS, Sensibilité au thio-uracil (*J. A. M. A.*, 124, 8, 19 février 1944, p. 504-505).
HIMSWORTH (H.-P.), Traitement des thyréotoxicoses par la thio-urée (*Lancet*, II, 16 octobre 1943, p. 465-466).
KENNEDY (Th.), *Nature*, CL 22 août 1942, p. 233-234.
MACKENZIE (C.-G.), MACKENZIE (J.-B.) et MCCOLLUM, *Science*, 94, 28 nov. 1941, p. 518-519 ; Action des sulfamides et de la thio-urée sur la thyroïde et le métabolisme basal (*Endocrin.*, XXXII, février 1943, p. 185-209).
NEWCOMB (P.-B.) et DEANE (D.-W.), Granulopénie et thrombopénie par la thio-urée (*Lancet*, I, 5 février 1944, p. 179).
RICHTER (C.-P.) et CLISBY (K.-H.), *Arch. Path.*, janvier 1942, p. 46-57.
WEBSTER (B.) et CHESNEY (A.-M.), *Am. J. Path.*, VI, 1930, p. 275.
WILLIAMS (R.-H.) et BISSEL (G.-W.), Traitement des thyréotoxicoses par le thio-uracil (*New-England J. Med.*, 229, 15 juillet 1943, p. 97-108).

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.
Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 12-44. — Dépôt légal n° 122, 4e trimestre 1944
855. — C. O. L. 31 - 1631.

REVUE ANNUELLE

LA THÉRAPEUTIQUE EN 1944

PAR

P. HARVIER et Marcel PERRAULT

Cette revue des nouveautés thérapeutiques ne sera pas très étoffée, la première qui s'inscrive dans l'immense joie de la libération française.

Elle sera courte, parce qu'en effet les conditions matérielles, devenues de plus en plus mauvaises, ont fait que la moisson française de 1944 est assez maigre. Après la libération, il a fallu pour beaucoup continuer de songer à l'immédiat, à la guerre qui n'est pas finie, à la reconstruction française qui se heurte à tant de difficultés matérielles, en médecine comme ailleurs.

Les journaux scientifiques, et singulièrement médicaux, ont été jugés moins utiles que les journaux politiques, quotidiens ou hebdomadaires, dont l'étonnante multiplication a pu paraître assez insolite, eu égard à la pénurie du papier. Pendant près de quatre mois aucune publication scientifique n'a eu lieu, et ceci après des mois de parution au compte-gouttes. Heureusement, la plupart des journaux médicaux reparaissent, et nous souhaitons qu'ils puissent montrer au monde, avec lequel nous avons pu renouer, que la pensée médicale française demeure égale à ce qu'elle fut naguère.

La lecture des publications étrangères, et spécialement anglo-saxonnes, maintenant possible autrement qu'en fraude, ne nous a pas apporté des nouveautés très sensationnelles. La guerre, là aussi, a absorbé des énergies intellectuelles, contraintes à se dépenser dans le souci de l'immédiat.

Toutefois, il y a la pénicilline, dont nous dirons seulement quelques mots, pour la raison que, dans les colonnes de ce journal, déjà deux articles excellents ont donné l'essentiel des notions actuellement acquises : l'un de René Martin et Sureau (1), l'autre de Albahary (2).

De la sulfamidothérapie, pour la première fois depuis 1935, nous ne dirons rien cette année. Les indications, la posologie, le mode d'emploi de cette grande chimiothérapie sont désormais bien connus. Les publications la concernant n'ont rien apporté de nouveau et ont simplement donné confirmation de notions désormais classiques.

Une nouvelle chimiothérapie, très curieuse et qui paraît pleine de promesses, est née, celle des antithyroïdiens, avec la thio-urée des Anglo-Saxons, étudiée par Albahary dans un article tout récent de ce journal (3), et avec l'amino-thiazol que l'un de nous a étudié en France et à quoi il consacre plus loin un article spécial.

Pour le reste, on ne trouvera ici qu'une brassée de courts articles concernant des traitements d'intérêt souvent un peu limité, mais qui se recommandent par la nouveauté de leur conception, la simplicité de leur emploi, l'innocuité de leur mise en œuvre.

Quelques mots sur la pénicilline.

En dehors des articles cités plus haut et parus ici même, il faut noter quelques publications françaises (4) faisant état d'une expérience forcément très fragmentaire et ne permettant guère le jugement critique qui s'impose, et quelques articles d'ensemble de MM. Nitti (5), Levent (6), Levaditi (7) Ravina (8) (ce dernier plus spécialement consacré à la production industrielle de la pénicilline).

On sait que la pénicilline, principe extrait des cultures de *Penicillum notatum* et doué d'un remarquable pouvoir thérapeutique dans certaines infections expérimentales et humaines, est due aux travaux initiaux de A. Fleming (1929) et a été inscrite dans les possibilités de la thérapeutique courante à la suite de la mise au point des procédés de fabrication industrielle par les Américains.

Nous renvoyons, pour les généralités concernant les pénicillines (ce pluriel est de rigueur, car le produit n'est parfaitement défini ni dans sa composition chimique exacte, ni par son mode de titrage) et leur mode d'administration (posologie et voie d'introduction), aux excellents articles cités plus haut.

Voici, d'après Levaditi, les résultats actuels de la pénicillothérapie (en dehors des plaies de guerre, dont une très vaste expérience semble montrer que la pénicilline y fait merveille).

1° *Activité curative dans les maladies infectieuses autres que la syphilis et la blennorragie.*

I. *Staphylococcies.* — L'infection staphylococcique, septicémique ou non, semble être plus résistante à la pénicillothérapie que la plupart des autres processus morbides, bien que *in vitro* le staphylocoque soit particulièrement sensible à l'action de la pénicilline.

Le problème de la *guérison constante* des infections staphylococciques, surtout osseuses, ne paraît pas résolu, du moins actuellement, par la pénicilline.

II. *Streptococcies.* — Elles sont sensibles, mais sont pénicillo-résistantes, les endocardites et surtout celles à *S. viridans* (maladie d'Osler).

III. *Pneumococcies.* — Résultats généralement très bons (on sait que les pneumococcies sont beaucoup plus graves en Amérique que chez nous).

IV. *Méningococcies* — Bons résultats.

V. *Gangrène gazeuse* — Elle semble sensible. Le nombre de cas traités est encore très restreint.

En somme, les indications sont les mêmes que celles des sulfamides, et l'allure générale des résultats identique. La pénicilline est susceptible d'agir dans un certain nombre de cas où la sulfamidothérapie a échoué, et d'ailleurs il n'est pas interdit, il est même recommandé, d'associer les deux méthodes.

On voit malheureusement que ni en ce qui concerne les staphylococcies, ni en ce qui concerne certaines déterminations streptococciques, la pénicillothérapie ne réalise, actuellement du moins, de performances manifestement supérieures à la sulfamidothérapie.

2° *Maladies vénériennes.*

I. *Blennorragie* — Résultats rapides, spectaculaires, en quelques heures, en particulier dans les gonococcies sulfamido-résistantes, de plus en plus fréquentes.

II. *Syphilis* — La découverte du traitement de la syphilis par la pénicilline est due à Mahoney (1943). Soumise au contrôle de plusieurs cliniques aux États-Unis, elle fut « pleinement confirmée ». On pourrait, à l'heure actuelle, guérir, cliniquement parlant, la syphilis en sept jours environ. Actuellement, le traitement de la syphilis par la pénicilline est employé couramment dans les hôpitaux de l'armée américaine. Il est évident qu'il faut attendre un peu pour savoir quelle est la valeur de cette guérison « cliniquement

(1) *Paris médical*, 10 juin 1944, p. 115.
(2) *Paris médical*, 10 novembre 1944, p. 165.
(3) *Paris médical*, décembre 1944.
(4) René Martin, B. Pureau et A. Vittoz, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 10 mars 1944. — René Martin et Reboul, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 19 mai 1944. — René Martin, Pureau et Vittoz, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 19 mai 1944. — Lagro, *Académie de chirurgie*, 18 octobre 1944. — Dubois-Poulseni *Société d'ophtalmologie de Paris*, 18 mars 1944. — Harvier, Antonell et Albahary, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 20 octobre 1944.

(5) *Progrès médical*, 10 janvier 1944, p. 10.
(6) *Gazette des hôpitaux*, 1er novembre 1944, p. 249.
(7) *Presse médicale*, 6 mai 1944 et 18 novembre 1944.
(8) *Presse médicale*, 11 novembre 1944.

parlant ». On ne sait que trop que nous ne possédons aucun critère décisif de guérison de la syphilis.

Quoi qu'il en soit, expérimentalement, Levaditi a confirmé dans la syphilis du lapin et dans l'infection récurrentielle de la souris cette extraordinaire activité de la pénicilline.

Certes, en dehors même de la rareté et du coût actuellement prohibitif du produit, le mode d'application offre encore de sérieuses difficultés. Mais il y a tout lieu d'espérer que ces différents points seront améliorés, et que l'usage courant pourra se répandre de cette sécrétion mycoïdienne (ou mieux encore du principe actif reproduit synthétiquement) dont l'efficacité thérapeutique est étonnante dans le même registre d'action que la sulfamidothérapie, mais mieux et plus qu'elle encore, et de plus, peut-être, dans la syphilis, où elle réaliserait peut-être la *therapia sterilisans magna* si souvent escomptée.

Nouveaux traitements des hyperthyroïdies (maladie de Basedow).

Tout d'abord Mahaux (1) indique, un peu paradoxalement, qu'il est possible de prévenir et de traiter *par la thyroxine* les crises aiguës des hyperthyroïdiens. D'après l'auteur belge, ces crises aiguës paraissent résulter d'une hypothyroxinémie brusque par épuisement thyroïdien momentané, dont la cause principale serait un bilan d'iode négatif.

L'administration de thyroxine ou d'extrait thyroïdien permet d'observer alors des améliorations surprenantes. Elle peut être instaurée préventivement lors de l'éclosion de complications, infectieuses ou autres, chez des hyperthyroïdiens graves. « Ce traitement n'est pas plus préjudiciable au malade chez qui on craint ou on soupçonne l'établissement d'un état de crise que l'injection de sérum glucosé hypertonique à un diabétique comateux. »

On sait d'ailleurs que ce traitement thyroxinique a été proposé par Mahaux dès 1942 comme traitement préventif de la crise aiguë post-opératoire des hyperthyroïdiens (après thyroïdectomie subtotale). MM. Gayral et Courty (2) viennent encore, récemment, d'insister sur les très heureux résultats de ce « sevrage thyroxinien primitif ».

Mouriquand, Consnard et Mme Edel (3) signalent l'antagonisme thyroxine-vitamine B_1, qui ne semble pas avoir donné cliniquement de résultats très notables sur l'ensemble de la maladie de Basedow (bien que l'aneurine comporte le noyau thiazol dans sa molécule), mais pourrait permettre de tamponner l'action de la thyroxine dans certains cas. Les auteurs rappellent les antagonismes thyroxine-vitamine C et thyroxine-vitamine A. On sait que Stepp a eu quelques résultats cliniques avec cette dernière et que, plus simplement, Boquien (de Nantes) a noté d'heureux résultats avec un régime riche en carotène (carottes), cette notion rejoignant d'ailleurs les abaissements du métabolisme basal signalés dans les cas de carotinémies, en particulier par Duvoir et Pouneau-Delille.

M. Loeper (4) a noté quelques effets antithyroïdiens avec l'*oxyquinoléine sulfurique*.

MM. Sainton et Simonnet (5) ont repris l'étude des rapports cuivre et thyroxine. Certaines améliorations cliniques ont pu être notées. Les constatations de contrôle expérimentales sont assez décevantes.

Malgré leur intérêt, ces tentatives sont éclipsées par les résultats obtenus avec la *thio-urée*, bien étudiée par les Anglo-Saxons, et dont E. May, J. Cottet et Albert Netter (6) ont récemment rapporté la première expérimentation française, et d'autre part avec l'*amino-thiazol*, dont l'étude, entièrement française, a été faite par l'un de nous avec Bovet et Proguet (7). Ces deux derniers produits, thio-urée et amino-thiazol, d'ailleurs voisins, sont les chefs de file les plus actifs et les plus maniables (le second surtout) de séries chimiques antithyroïdiennes. A l'action antithyroïdienne remarquablement élective, fidèle et puissante de l'amino-thiazol, nous consacrons un article spécial, auquel on voudra bien se reporter.

Prévention de la migraine ophtalmique par les cures prolongées systématiques de tartrate d'ergotamine.

M. P. Blamoutier (8), à propos de sept observations de migraines ophtalmiques suspendues ou très améliorées par l'usage prolongé quotidien du tartrate d'ergotamine, insiste sur l'intérêt d'une telle méthode thérapeutique, que nous pratiquons pour notre part depuis longtemps, mais qui n'est, c'est exact, pas assez connue.

En effet si, depuis une vingtaine d'années, le tartrate d'ergotamine est employé dans le traitement de la crise migraineuse, c'est en principe à titre curatif ou préventif à court terme. Et l'on considère que la drogue est douée d'une action purement symptomatique et transitoire, l'effet cessant dès qu'on suspend son administration.

Les auteurs américains considèrent que l'ergotamine, employée surtout par voie parentérale, est quasi spécifique de la douleur migraineuse. Ils enregistrent 90 p. 100 de succès avec la voie veineuse (un quart de milligramme) ou la voie sous-cutanée (un demi-milligramme). La voie buccale (cinq milligrammes en moyenne) ne donnerait que 82 p. 100 de succès, ce qui n'est déjà pas mal.

L'action curative a été confirmée en particulier en France par Tzauck. Il est certain que de nombreux patients en tirent bénéfice. Toutefois, il nous paraît que l'injection de tartrate d'ergotamine n'est jamais absolument exempte de nocivité, et certains patients la supportent fort mal. La prise orale même, au moment de la crise migraineuse et dans la mesure bien entendu où les vomissements et l'intolérance gastrique la rendent possible, n'est pas sans pouvoir déclencher de fort pénibles réactions.

Aussi bien l'action n'est-elle vraiment heureuse que si la drogue est administrée à l'extrême début de la crise ou quelque peu avant.

C'est ainsi que, lorsqu'on connaît la date de production de la crise (migraines cataméniales par exemple), il est loisible, par l'administration du tartrate d'ergotamine au cours de deux ou trois jours précédents, de noter, dans un certain nombre de cas, la suppression ou la minimisation de la crise. Il est juste de dire qu'elle est souvent seulement retardée.

La question d'une administration permanente, prolongée systématiquement quotidienne pendant des semaines et des mois, méritait d'être posée.

Selon M. Blamoutier, « tous les auteurs sont d'accord pour proscrire l'administration indéfiniment prolongée du tartrate d'ergotamine dans le but d'éviter une crise migraineuse épisodique ». Cette assertion n'est pas tout à fait exacte. Nous avons déjà dit que nous employions cette méthode depuis longtemps, et non sans succès, et il nous semble bien qu'un certain nombre d'auteurs font de même. Elle ne constitue d'ailleurs à nos yeux qu'une médication adjuvante, d'ordre pathogénique, n'enlevant rien à la constante néces-

(1) *Presse médicale*, 5 février 1944, p. 34.
(2) *Société d'endocrinologie*, séance du 23 mars 1944.
(3) *Presse médicale*, 13 novembre 1943, n° 42.
(4) *Académie de médecine*, 6 juin 1944.
(5) *Société d'endocrinologie*, 24 juin 1943.
(6) *Société d'endocrinologie*, 23 novembre 1944.
(7) *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 27 octobre 1944, et *Société de médecine et d'hygiène du travail*, 20 novembre 1944.
(8) *Presse médicale*, 3 juin 1944, p. 164.

sité de corriger chez le migraineux tout ce qui paraît fonctionner anormalement. Suivant l'excellente comparaison de M. Blamoutier, le tartrate d'ergotamine est au migraineux ce que le gardénal est à l'épileptique, rien de plus certes, mais aussi rien de moins. C'est dire qu'à notre avis la migraine vulgaire en doit bénéficier largement.

Mais, d'après l'auteur, ce bénéfice serait plus régulier et quasi constant en ce qui concerne la *forme ophtalmique*. Dans les sept observations typiques qu'il rapporte, la médication a été prise régulièrement et de façon prolongée (sept, dix, douze, treize et quatorze mois ; cinq et sept ans), chaque jour, donc préventivement (à la dose moyenne de 2 milligrammes).

Tous les phénomènes visuels, le scotome et ses équivalents, comme l'hémianopsie, ont été également influencés. La céphalée migraineuse s'est toujours atténuée dans des proportions considérables, quand elle n'a pas complètement disparu.

Il s'agit donc là d'une méthode thérapeutique d'appoint, simple, efficace, non dangereuse. Répétons que, bien que Blamoutier indique expressément que dans son expérience personnelle la migraine vulgaire réagisse moins bien à ce traitement, il peut être mis en œuvre également dans ce cas, concurremment bien entendu à des méthodes plus décisives et soigneusement adaptées au cas clinique en cause. Il nous semble d'ailleurs qu'il existe pour chaque individu une dose optima qu'il faut atteindre en tâtonnant quelque peu. De ce point de vue, l'usage de la solution (XX gouttes égalent un milligramme) permet des posologies très nuancées et l'usage de doses réfractées souvent utiles pour réaliser une action à la fois permanente et soutenue.

Traitement des pleurésies cardiaques récidivantes par injections intrapleurales de quinine-uréthane.

La méthode est préconisée par M. Læderich (1), qui rappelle que l'action sclérosante de la quinine-urée, utilisée depuis longtemps dans le traitement des varices, a été préconisée en 1934 par M. Blavier (de Liége) pour l'hydrocèle vaginale et, en 1936, par M. Weissmann-Netter pour les épanchements de toutes les séreuses, y compris la plèvre et les synoviales articulaires.

Cependant, les pleurésies cardiaques n'avaient, semble-t-il, jamais été soumises à ce traitement. Or il y a un intérêt majeur à les supprimer, ce qui est loin d'être toujours facile par le seul traitement tonicardiaque et les ponctions évacuatrices répétées.

Depuis 1936, l'auteur a traité par les injections intrapleurales de quinine-uréthane un grand nombre de pleurésies cardiaques et a noté des résultats pleinement satisfaisants.

Ce traitement lui paraît formellement indiqué dès que l'épanchement tend à se reproduire après quelques ponctions, quelle qu'en soit la cause, hydrothorax ou infarctus souscortical.

Il a ainsi obtenu, avec 2 à 5 injections intrapleurales, l'asséchement définitif d'épanchements récidivants qui se reproduisaient depuis des mois et des années.

Il convient d'employer les ampoules couramment utilisées pour le traitement des varices : solution de chlorhydrate double de quinine et d'uréthane à 20 p. 100 aux doses habituelles de 2 centimètres cubes ($0^{gr},40$) ou de 2 centimètres cubes et demi ($0^{gr},50$) ; à dose inférieure, résultats plus lents et inconstants ; à dose supérieure, généralement inutile, danger de réaction trop violente de la plèvre. On peut cependant dépasser, s'il est nécessaire, la dose de $0^{gr},50$ et aller jusqu'à 1 gramme.

L'injection doit être faite à la fin d'une ponction évacuatrice, pour que la quinine ne soit pas trop diluée dans le liquide restant. Elle doit être poussée lentement, après aspiration de quelques centimètres cubes de liquide pleural dans la seringue chargée du médicament, pour diluer celui-ci de moitié environ.

Ainsi pratiquées, ces injections sont très bien tolérées par la plèvre. Il est exceptionnel que le sujet accuse un léger et très éphémère point de côté. Après la première injection, la réaction pleurale peut se traduire par une légère montée de température à 38°, pendant vingt-quatre ou trente-six heures, et par la reproduction rapide de l'épanchement, qu'il faut surveiller et au besoin évacuer au bout d'un à deux jours. L'examen cytologique du liquide montre une éosinophilie intense (jusqu'à 70 p. 100), qui s'accompagne parfois d'éosinophilie sanguine (jusqu'à 9 p. 100).

Les injections seront répétées à intervalles de deux à huit jours, suivant l'importance et la rapidité de production du liquide.

Exceptionnellement, une seule injection suffit à tarir l'épanchement. En règle, il en faut trois à cinq. Quand le traitement a été suffisant, l'asséchement est définitif, même si le malade continue à faire des œdèmes et de l'ascite.

La théophylline, médicament spécifique de la dyspnée de Cheyne-Stokes.

MM. Lian, Facquet et Frumusan (2) insistent sur « l'effet curateur véritablement spécifique et extraordinairement efficace qu'exerce la théophylline sur la dyspnée dite de Cheyne-Stokes ».

On sait que, très fréquente chez les cardio-scléreux, cette dyspnée périodique est extrêmement pénible pour le malade, et que les thérapeutiques cardio-dynamiques habituelles demeurent le plus souvent sans effet sur elle. Au contraire, la théophylline entraîne, en général immédiatement, la disparition du phénomène et le soulagement complet du malade.

L'efficacité est cependant d'autant plus grande que l'insuffisance cardiaque est plus légère. Elle n'est toutefois, pour ainsi dire, jamais nulle.

On sait que nombre de thérapeutiques utiles par ailleurs, comme la morphine ou les barbituriques, par exemple, peuvent déclencher ou accroître la dyspnée périodique, soit permanente et marquée, soit seulement plus fruste et nocturne, où elle empêche alors le sommeil normal. La théophylline permet alors à la fois le sommeil réparateur et l'utilisation des autres drogues, si elles sont indiquées.

Les auteurs donnent de très démonstratives observations et ajoutent : « Tels sont les faits. Ils montrent que la théophylline peut être considérée comme le médicament spécifique de la dyspnée de Cheyne-Stokes, et que c'est même, de toutes ses vertus thérapeutiques, la plus brillante. »

Comment agit le médicament ? Est-ce en entraînant une dilatation des vaisseaux encéphaliques, et partant en obtenant une meilleure irrigation des centres nerveux respiratoires, ou bien possède-t-il par lui-même une action pharmacodynamique directe sur ces centres eux-mêmes ? Les auteurs l'ignorent, et n'ont pas même d'éléments d'appréciation solides. Mais ce qu'ils peuvent affirmer, c'est qu'aucun autre analeptique respiratoire, camphre, cardiazol, coramine, hexétone, lobéline ou caféine, ne se montre, de loin, capable d'une action aussi efficace, aussi immédiate et parfois aussi durable sur le rythme de Cheyne-Stokes.

En pratique, voici comment les auteurs conçoivent actuel-

(1) *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 novembre 1943, p. 423.

(2) *Presse médicale*, 8 juillet 1944, p. 193.

lement la thérapeutique de ce trouble chez les cardiaques :

Tout d'abord, il ne faut, bien entendu, pas négliger le traitement classique de l'insuffisance cardiaque ; par contre, il faut proscrire en principe formellement les opiacés et même se montrer sobre de barbituriques.

La théophylline sera administrée biquotidiennement : le matin, injection intraveineuse lente de $0^{gr},25$ de théophylline-éthylène-diamine ou de théophylline-calcique, qu'on peut, si besoin, mélanger à une ampoule d'un quart de milligramme d'ouabaïne (les ampoules mixtes du commerce sont à rejeter, car elles ne contiennent que $0^{gr},10$ de théophylline, dose insuffisante pour faire disparaître le Cheyne-Stokes). C'est à la fin de cette première injection intraveineuse qu'on verra en général l'irrégularité respiratoire disparaître. L'injection doit être poussée lentement — en trois minutes —, et, dans ces conditions, est toujours très bien supportée.

Le soir, injection intramusculaire de $0^{gr},50$ de théophylline, remplacée à la rigueur par l'administration d'un suppositoire de $0^{gr},35$.

Cette thérapeutique sera poursuivie tous les jours pendant huit à dix jours pour consolider le résultat obtenu. Ensuite, la théophylline pourra être supprimée.

Cependant, dans les cas invétérés, les prescriptions quotidiennes pourront, sans inconvénient, être maintenues pendant plusieurs mois. De même, la dose intraveineuse de $0^{gr},25$, *qu'il vaut mieux ne pas dépasser*, pourra être renouvelée, en cas de besoin, plusieurs fois dans la journée.

En cas de Cheyne-Stokes seulement nocturne, l'administration ne serait faite qu'au début de la nuit, par voie veineuse, musculaire ou même rectale, si cette voie paraît suffisamment efficace.

Bien entendu, la théophylline apporte en outre ses effets classiques, diurétiques et coronaro-dilatateurs, « bien qu'à vrai dire, écrivent les auteurs, l'action diurétique et l'action vaso-dilatatrice coronarienne de cette drogue nous paraissent singulièrement effacées à côté du caractère extraordinairement brillant de ses vertus eupnéisantes ».

Nouveaux traitements du zona (novocaïne intraveineuse ; antihistaminiques de synthèse).

Il ne se passe guère d'année qui ne voie proposer une ou plusieurs nouvelles thérapeutiques du zona ou plus exactement des douleurs zostériennes. Après une gloire éphémère, elles sombrent lentement dans un discrédit parfaitement mérité.

Les *injections intraveineuses de novocaïne* sont prônées par Justin-Besançon (1), qui d'emblée écrit : « On ne peut que s'excuser lorsqu'on propose une thérapeutique qui possède déjà de si multiples indications pour une maladie qui connaît de si nombreux traitements. »

La multiplicité de ces traitements atteste à coup sûr leur peu d'efficacité, mais aussi que la gravité, la symptomatologie, l'évolution du zona sont bien variables, et qu'il est singulièrement malaisé de se faire une opinion sur la valeur d'une thérapeutique du zona.

A juste titre, Justin-Besançon insiste sur le caractère spécial, sympathalgique, de brûlure, de chair à vif, que revêtent les douleurs, qu'il s'y associe ou non quelques élancements de type névralgique banal.

C'est ce caractère véritablement sympathique, causalgique, de la douleur zostérienne qui a incité l'auteur à recourir à la novocaïne intraveineuse, qui agit, on le sait, et les expériences pharmacodynamiques de R. Hazard viennent d'en apporter confirmation, sur le sympathique d'une façon singulièrement puissante.

« Et, en clinique, écrit-il, on n'ignore pas que les douleurs des artérites et les troubles fonctionnels des phlébites, certaines douleurs des coronarites et certains syndromes dyspnéiques réflexes, toutes affections dans lesquelles le sympathique joue un rôle évident, constituent des indications des injections intraveineuses de novocaïne. »

La technique du traitement du zona par la novocaïne intraveineuse est extrêmement simple : on injecte très lentement dans les veines, en trois minutes environ, 5 à 10 centimètres cubes d'une solution de novocaïne à 1 p. 100, sans adrénaline.

Au besoin, on peut renouveler l'injection le lendemain et même le surlendemain sans inconvénient.

Il est prudent de n'injecter le médicament que chez les sujets à jeun et après s'être enquis de savoir s'ils n'ont pas déjà présenté une intolérance à la novocaïne, à l'occasion d'une intervention dentaire ou de petite chirurgie.

Les résultats de ce traitement ont été les suivants : 1° dans sept cas de zonas récents chez des sujets jeunes, toujours les douleurs zostériennes ont cessé d'une façon extrêmement rapide : au bout de dix minutes (un cas), une heure (un cas), trois heures (trois cas), douze heures (deux cas) ; 2° dans six cas de zonas récents chez des sujets ayant dépassé quarante ans, les douleurs zostériennes ont très rapidement cessé : après une injection (un cas), deux injections (deux cas), trois injections (un cas), chaque injection étant faite à un jour d'intervalle ; il y a eu deux échecs ; 3° dans deux cas de zonas datant de plus de quinze jours avec algies persistantes : un succès après deux injections et un échec après trois injections.

En somme, dit Justin-Besançon, les résultats sont d'autant plus brillants qu'il s'agit d'un sujet plus jeune et d'un zona plus récent, ce qui ne saurait étonner. « Cette constatation autorise une critique, puisqu'on peut se demander quelle a été la part de l'amélioration spontanée dans les résultats obtenus. Mais la rapidité de l'effet thérapeutique dans un certain nombre de cas plaide vraiment en faveur de l'efficacité du médicament. »

On peut par ailleurs accorder à l'auteur que cette thérapeutique du zona par la novocaïne intraveineuse, reposant sur des données pathogéniques sérieuses, est très simple, à la portée de tout praticien et pratiquement d'une innocuité certaine.

***

Les mêmes considérations générales : efficacité du même ordre de grandeur, données pathogéniques de départ paraissant solides (histaminémie importante dans le zona, histamine présente en quantité élevée dans le liquide des vésicules, caractère de brûlure des douleurs), simplicité de mise en œuvre, innocuité, peuvent être mises au crédit de la thérapeutique du zona par les *antihistaminiques de synthèse* (2339 RP et 2786 RP).

Déjà, l'un de nous (2) écrivait, il y a plus d'un an, dans une vue d'ensemble sur les progrès de la médication antihistaminique : « Je voudrais, dès maintenant, mettre en évidence une indication mineure (des antihistaminiques de synthèse) qui me paraît hors de doute : le *zona*. Dès l'administration du 2339 RP, le prurit et la douleur cèdent, et, dans certains cas, mais non toujours, tout se passe comme si la maladie tournait court ou accélérait son évolution : l'éruption ne s'accroît plus, elle s'affaisse en quelque sorte sur place. Cette action du 2339 RP n'est pas celle d'un antalgique banal. Elle n'existe pas vis-à-vis des algies post-zostériennes. »

(1) *Phare médical*, décembre 1943, p. 35.

(2) *Pharmacie*, septembre 1943, p. 227.

Depuis lors, l'expérience n'a fait que renforcer notre conviction : dans les trois quarts des cas, au moins, de zonas, l'action des antihistaminiques de synthèse est évidente, quasi immédiate, supprimant d'emblée la sensation si pénible de brûlure et semblant le plus souvent raccourcir ou bloquer net l'évolution de l'éruption.

MM. Gaté, Cuilleret et Pellerat (1), étudiant les indications thérapeutiques des antihistaminiques de synthèse en dermatologie, notent également les résultats parfois excellents dans le zona, confirmant ainsi nos propres observations.

***

Voilà donc deux méthodes thérapeutiques nouvelles. Elles peuvent donner, l'une et l'autre, des succès remarquables. Elles connaissent aussi, l'une et l'autre, des échecs. Elles sont, l'une et l'autre, sans danger. Elles ne sont d'ailleurs aucunement incompatibles, et peut-être leur mise en œuvre conjointe serait-elle susceptible d'accroître jusqu'à la limite de la totalité des cas le nombre de ceux qui s'avéreraient sensibles à l'action thérapeutique.

Elles ont, enfin, l'une et l'autre, le mérite de prendre appui sur des hypothèses pathogéniques séduisantes.

Le traitement de l'érythrémie (maladie de Vaquez) par l'ankylostomose provoquée (ankylostomothérapie).

Méthode à première vue singulière, mais qui a fait ses preuves, le traitement de l'érythrémie par l'ankylostomose provoquée est essentiellement française. M. Duvoir, Pollet, Brumpt et Chénébault publièrent le premier cas à la *Société médicale des hôpitaux de Paris*, en 1940. Un nouveau cas, très remarquable, vient d'être publié par MM. Lœderich, Brumpt, Teyssier et Gosset (2), et par ailleurs, dans une leçon faite à la clinique médicale de Saint-Antoine, L.-C. Brumpt (3), qui a réglé la technique de la méthode et collaboré au traitement des huit cas français à lui confiés par différents auteurs, vient d'en donner une excellente mise au point.

La *maladie expérimentale* se présente ainsi : la *technique* de l'infestation est la suivante : on fait une coproculture à partir de selles riches en œufs d'*Ankylostoma duodenale*, à l'étuve à 25°. Après éclosion, puis après une série de mues, les larves strongyloïdes infestantes sont recueillies vers le dixième jour. On compte ces larves. Selon le taux de la polyglobulie et le poids du malade, il y a lieu d'employer de 400 à 700 larves. Pour les faire pénétrer dans le corps du patient, on les dépose sur un papier buvard humide qu'on applique comme un emplâtre sur la peau.

L'*évolution* de la parasitose est facile à suivre : le passage à travers la peau se manifeste au bout de cinq minutes par du prurit. Au bout d'une heure, quand on retire le papier buvard, on trouve un placard urticarien ; le lendemain, un érythème en nappe maculo-papuleux qui s'effacera au bout de quelques jours, à moins qu'il n'ait été compliqué et infecté par le grattage (analogue alors à la gourme des mineurs).

On sait que le troisième jour les larves arrivent au poumon par le cœur droit et qu'elles perforent l'alvéole et remontent dans les bronches. On ne note aucun symptôme ou signe d'ordre pulmonaire, mais par contre des signes trachéaux, laryngés (catarrhe des gourmes), consistant en douleur rétro-sternale, chatouillement laryngé, toux et voix rauques, et des signes œsophagiens (dysphagie).

Les larves atteignent le duodénum vers le huitième jour. C'est généralement vers le trentième jour, au moment où les vers atteignent l'état adulte, que les douleurs de duodénite s'affirment.

Ce sont des douleurs épigastriques à type de crampe, de brûlure, de pincement ou de piqûre, exagérées par la palpation profonde, calmées momentanément par les aliments. On note plutôt de l'hyper- que de l'anorexie.

La diarrhée est le second symptôme important. Les selles sont fréquentes, 4 à 10 par jour, liquides, fécales, non dysentériques. Parfois, cependant, la diarrhée manque ou même est remplacée par de la constipation opiniâtre.

Ces troubles intestinaux, qui peuvent être assez intenses pendant deux mois, vont ensuite s'atténuer. Ils constituent le seul inconvénient sérieux du traitement et réclament d'être atténués par les opiacés. On sait que le substratum anatomique en est constitué par un ponctué hémorragique et de l'œdème de la muqueuse de la troisième portion du duodénum, alors qu'estomac et premiers segments duodénaux sont intacts. Chez le malade de Lœderich, la radiologie pratiquée par Porcher a permis d'objectiver cette duodénite de la troisième portion.

L'*action sur l'érythrémie* ne tarde pas à se manifester, aussi bien du point de vue hématologique que clinique.

Les hématies demeurent à leur taux initial de 7 à 10 millions, selon les cas, jusqu'à la fin du premier mois. Puis elles diminuent progressivement et régulièrement pour atteindre 4 millions à la fin du troisième mois. Elles remontent alors lentement pour se fixer à la normale ou légèrement supérieures à la normale vers le sixième mois.

La leucocytose suit une courbe inverse, atteignant au troisième mois son chiffre maximum de 40 à 60 000, pour baisser ensuite. Elle est faite surtout de polynucléaires, parmi lesquels il peut y avoir jusqu'à 75 p. 100 d'éosinophiles au troisième mois, 25 p. 100 le sixième, 15 p. 100 au bout d'un an.

L'amélioration clinique est manifeste et précède souvent la chute globulaire. Il n'est pas jusqu'à l'hypertension, quand elle existe, qui ne puisse être corrigée.

Le *mécanisme de la chute globulaire* n'est pas élucidé : s'affrontent sans entraîner la conviction des théories spoliatrice, toxique, et carentielle.

Les *indications de la méthode*, en dehors même de ses avantages propres, découlent des insuffisances fréquentes et des inconvénients souvent importants des autres thérapeutiques proposées : *phényl-hydrazine*, difficile à manier, contre-indiquée chez les grands hypertendus, les cardiaques, les rénaux, les séniles ; *radiothérapie* de la rate, des os, de la région pyloro-duodénale ou de la région infundibulo-tubérienne ; *hépatothérapie* (Abrami).

Les *avantages de l'ankylostomothérapie* sont multiples : méthode de la plus grande simplicité, ne réclamant ni appareillage coûteux, ni surveillance hématologique stricte, méthode ambulatoire, ne nécessitant ni hospitalisation, ni cessation de travail ; action durable, puisque les vers vivent cinq à six ans, mais qu'on peut à volonté interrompre.

Les *inconvénients*, en regard, sont minimes et se résument quasi entièrement aux signes de duodénite. La dissémination n'est pas à craindre en France dans les conditions habituelles de vie et de climat. « Il est évident qu'on n'appliquera pas ce traitement à un mineur, à un ouvrier susceptible de travailler dans un grand tunnel ou à un sujet qui risquerait de quitter la France pour séjourner dans les pays tropicaux. »

(1) *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, séance du 14 décembre 1943, et *Société de dermatologie, syphil.*, séance du 13 janvier 1944.

(2) *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 17 mars 1944.

(3) *Progrès médical*, 10 avril 1944, p. 133.

Chrysothérapie des affections gangréneuses et putrides du poumon.

M. René Bénard (1), depuis quatorze ans, a traité 23 sujets atteints de suppuration putride ou gangréneuse du poumon par les sels d'or (thiosulfate double de sodium et d'or). Il a noté un résultat remarquable et constant, tout au moins en ce qui concerne la désodorisation de l'haleine et des crachats.

Le point de départ de ses recherches fut assez fortuit. Ayant eu à soigner, il y a quatorze ans, à l'époque où la chrysothérapie rencontrait quelque crédit dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, un patient tuberculeux qui présentait de surcroît une expectoration à caractère gangreneux, l'auteur décida de le traiter, malgré cela, par les sels d'or. A sa grande surprise, « deux semaines après l'instauration de cette thérapeutique, la fétidité de l'haleine et de l'expectoration avaient entièrement disparu », bien que par ailleurs la tuberculose, nullement influencée, ait déterminé la mort du patient quelques semaines plus tard.

Depuis lors, l'auteur a soumis au traitement aurique tous les malades atteints d'affections pulmonaires putrides ou gangréneuses offerts à son observation. Le résultat fut concluant et toujours le même. Dans un délai fort bref, n'excédant pas deux semaines en général, l'odeur putride ou gangréneuse de l'haleine et de l'expectoration disparaissait.

De plus, souvent l'auteur a noté une réduction notable du volume des crachats. Y a-t-il eu plus, et l'affection elle-même a-t-elle été améliorée ? L'auteur incline à le croire et se refuse pourtant à l'affirmer.

Voici, dans leur prudence louable, ses conclusions : « En conséquence, j'estime que la thérapeutique par les sels d'or des processus gangréneux ou putrides des poumons mérite d'être retenue. Elle fait disparaître la fétidité avec une constance remarquable, et une constance telle qu'à ce point de vue aucune thérapeutique ne peut lui être comparée. Elle semble, d'autre part, constituer un traitement qui n'est pas sans efficacité au regard de la maladie elle-même. »

La posologie adoptée par l'auteur est la suivante : dès le début, injection intraveineuse d'une ampoule à $0^{gr},05$ de crisalbine. Cinq jours plus tard, $0^{gr},10$. Puis, de semaine en semaine, successivement $0^{gr},20$, $0^{gr},30$, $0^{gr},40$, $0^{gr},50$. On ne dépasse pas cette dernière dose, qui est continuée les semaines suivantes jusqu'à obtenir une dose totale de $3^{gr},50$ à 4 grammes.

Traitement des constipations chroniques par l'yohimbine.

MM. Dos Ghali, Poley et Mathey (2), partant des travaux expérimentaux de Leriche et de son école concernant la sympathectomie dans les dolicho-mégacôlons, ont recherché dans de tels cas l'effet de l'yohimbine, alcaloïde sympatholytique, employé par voie veineuse.

Leurs observations à l'écran ont montré que, dans le mégadolichocôlon, sous l'effet de l'yohimbine administrée par voie veineuse, après lavement baryté, l'apparition d'ondes péristaltiques était au moins aussi importante que lors de l'infiltration des splanchniques. Mais, sur le plan thérapeutique, l'action s'épuisait rapidement dans de tels cas.

Au contraire, les résultats furent des plus encourageants dans le traitement de la « constipation chronique essentielle ».

Les auteurs ont traité onze cas, suivis pendant six mois. Il s'agissait toujours de constipés vrais, depuis dix ou douze ans, et sans épine irritative locale décelable. Dans six cas, la seule administration *buccale* d'yohimbine, à la dose de 8 à 12 milligrammes par jour, par prises isolées de 4 milligrammes par dose, a permis d'obtenir une selle quotidienne dès le deuxième ou troisième jour du traitement, dont la durée totale est de quinze jours. Dans les cinq autres cas, la voie buccale n'ayant pas donné de résultats après quatre jours, il fallut recourir à la voie veineuse (2 à 4 milligrammes en une fois). Dans tous ces cas, le traitement fut de douze à quinze jours, à raison d'une injection chaque jour. Les résultats furent là aussi excellents.

La méthode, dont l'un de nous a pu vérifier l'efficacité quasi constante, paraît très intéressante. Elle est à coup sûr sans danger, et la posologie indiquée par les auteurs peut être très largement dépassée, si besoin est.

Pilocarpine intraveineuse dans l'asthme grave.

La mort des asthmatiques, du fait de leur asthme, rappellent MM. Ameuille et Dos Ghali (3), paraît liée à l'obstruction bronchique par du mucus sécrété en quantité surabondante et qui n'est pas éliminé, soit parce qu'il est trop concret, soit parce que les mécanismes de chasse bronchique sont partiellement ou totalement inhibés.

« Pour traiter de pareils cas, on penserait volontiers à la broncho-aspiration d'urgence, malheureusement impossible à mettre en œuvre dans des circonstances aussi dramatiques. »

Dans deux cas, les auteurs ont essayé l'injection intraveineuse de pilocarpine, malgré ce qu'il y a de paradoxal à employer, pour calmer un asthme grave, un produit capable de déterminer l'asthme expérimental.

Leur idée de départ est que la pilocarpine peut : 1° fluidifier les sécrétions bronchiques et les rendre plus mobilisables ; 2° stimuler la chasse bronchique et en particulier les contractions péristaltiques des bronches quand elle est injectée dans les veines.

Dans les deux cas, cet essai, d'apparence hasardeuse, leur a donné un très beau résultat et leur a paru sauver les malades d'une mort imminente.

Ils ont injecté dans un cas trois quarts de centimètre cube, dans l'autre un centimètre cube de la solution du Codex, titrant un centigramme de nitrate de pilocarpine par centimètre cube, très lentement, dans une veine du pli du coude, « jusqu'au maximum des troubles observés ».

Aussitôt après, dans les deux cas, un effort de toux brusque fait asseoir les malades, les fait expectorer un flot de mucosités épaisses, filantes, aérées, et leur permet de reprendre une respiration libre et normale.

Dans ces deux cas de bronchoplégie préterminale, disent les auteurs, la pilocarpine intraveineuse a fait figure de médicament d'urgence et efficace. « Encore ne faut-il pas y recourir trop tard, à la période d'épuisement nerveux, ni chez les tuberculeux terminaux, qui, eux non plus, n'y réagissent pas. »

L'ésérine dans le traitement des rétentions d'urine d'origine nerveuse.

MM. Bolgert et Viala (4) signalent l'action favorable qu'ils ont obtenue en traitant par des injections de génésérine des rétentions d'urine d'origine nerveuse, c'est-à-dire des cas où certainement aucun obstacle mécanique, uréthral ou prostatique n'était en cause.

La posologie conseillée par les auteurs est la suivante : injection sous-cutanée de génésérine à 2 milligrammes

(1) *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 12 novembre 1943, p. 405.

(2) *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 7 juillet 1944.

(3) *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 11 février 1944, p. 53.

(4) *Progrès médical*, 24 avril 1944, p. 147.

matin et soir pendant quatre jours, puis une injection par jour pendant les quatre jours suivants. « L'effet obtenu paraît nettement supérieur à celui de la pilocarpine, disent les auteurs, bien que ces drogues possèdent une action pharmacodynamique voisine, et n'entraînent pas, comme cette dernière, des phénomènes associés désagréables : sueurs, salivation, malaise général, qui peuvent en interdire l'emploi répété. »

La drogue agirait dans un sens parasympathicomimétique directement sur les ganglions de la paroi vésicale et aussi sur les centres parasympathiques pelviens.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PAR LA TEINTURE DE CRATÆGUS A HAUTE DOSE

PAR

P. COMBEMALE, R. LEGRAND, A. PATOIR et J. DESRUELLES

Le *Cratægus* a été utilisé depuis très longtemps dans le traitement d'affections cardiaques diverses, sous la forme de poudre, d'infusion, d'extrait ou de teinture.

Mais généralement on le considérait comme un médicament mineur, agissant surtout comme sédatif nerveux, et on le prescrivait à faible dose.

Déjà, en 1695, un auteur dont le nom est demeuré ignoré l'utilisait pour combattre la pléthore sanguine.

En 1906, Jennings (de Chicago) propose l'emploi de teinture de *Cratægus* comme médicament de remplacement de la digitale dans le traitement des troubles cardiaques. Reilly, en 1910, la recommande chez les artérioscléreux et les hypertendus.

En France, la teinture de *Cratægus* connut une certaine vogue à la suite des publications de Huchard (1903), de Leclerc (1912) et de Renon (1915), qui la prescrivaient à la dose de X gouttes trois à cinq fois par jour.

Huchard considérait le *Cratægus* comme un tonicardiaque, faible certes, mais d'action efficace, à condition de poursuivre le traitement très longtemps. Leclerc l'utilisait surtout comme antispasmodique et Robin voyait sa principale indication dans l'éréthisme cardiaque.

Mais, en 1939, Graham a préconisé son emploi de façon massive, allant jusqu'à donner 15 grammes de teinture de *Cratægus* toutes les six heures pendant dix jours, soit une dose totale de 600 grammes.

Ayant traité de cette façon deux cas d'asystolie au cours de rétrécissement mitral, il n'obtint aucune amélioration malgré l'importance de la posologie, alors que l'administration de digitale amenait une rétrocession nette de tous les signes de défaillance cardiaque.

De même, la teinture de *Cratægus* a été utilisée sans résultats appréciables dans des cas de fibrillation auriculaire.

Il ressort de ces résultats que le *Cratægus* n'a guère d'action toni-cardiaque, et qu'il ne peut être employé pour remplacer la digitale.

Par contre, Graham, par l'administration quotidienne de 5gr,50 de teinture de *Cratægus* pendant dix jours, a obtenu chez les hypertendus une chute de tension appréciable (4 à 8 cm. de mercure), qui s'est maintenue dix à quatorze jours après la fin du traitement.

La thérapeutique fut parfaitement supportée ; pas le moindre malaise n'a été signalé.

A la suite des travaux de Graham, nous avons essayé l'emploi de la teinture de *Cratægus* dans le traitement de l'hypertension, après avoir étudié de façon expérimentale chez le chien son effet et son mode d'action dans le mécanisme de régulation de la tension artérielle.

Étude physiologique.

La pression artérielle étant prise dans la fémorale ou la carotide du chien chloralosé, avec le kymographe de Ludwig, l'injection dans les veines de un demi-centimètre cube par kilogramme d'animal de teinture de *Cratægus* amène, avec un retard de quinze à vingt secondes, une chute progressive de la tension artérielle de 8 à 10 centimètres de mercure, atteignant son maximum en une quinzaine de secondes. Moins de quarante secondes plus tard, la pression a regagné sa hauteur antérieure ; à la dose de 1 centimètre cube par kilogramme, la chute de pression n'est pas plus profonde : elle est plus rapide et se prolonge plus longtemps (90 à 120 secondes). Cette hypotension passagère s'accompagne d'un ralentissement cardiaque modéré.

L'injection d'une quantité équivalente d'alcool à 60° ne produisant avec inconstance qu'une courte et faible baisse d'au plus 2 centimètres cubes de mercure, sans modification de la fréquence cardiaque, les effets obtenus tiennent bien au *Cratægus* et non au solvant.

Comme cette hypotension immédiate et passagère est remplacée par une légère oscillation d'hypertension modérée, si l'animal a été au préalable atropinisé avec 1 milligramme par kilogramme de cet alcaloïde, ou si les deux pneumogastriques ont été sectionnés au cou, l'hypotension passagère consécutive à l'injection relève d'un mécanisme cardiaque dépendant du pneumogastrique, masquant de légers effets vasculaires presseurs.

Ces effets immédiats disparus, la pression artérielle baisse souvent, mais peu et très lentement.

L'excitabilité du bout périphérique du pneumogastrique gauche, interrogée par comparaison avant, après et longtemps après l'injection de teinture de *Cratægus*, ne se modifie pas, sauf dans un très petit nombre d'expériences, pour lesquelles des excitations faradiques au-dessous du seuil étaient devenues effectives jusqu'à quinze minutes après l'injection.

L'excitabilité réactionnelle des fibres musculaires lisses des vaisseaux est peu modifiée, les mêmes doses limites (2 γ d'adrénaline et 4 γ d'acétylcholine) produiront les mêmes effets avant et quarante minutes après l'injection de teinture de *Cratægus*.

Par contre, l'excitation du bout central du pneumogastrique gauche, interrogeant la réflectivité des mécanismes nerveux réglant la pression artérielle, fait apparaître soit une chute de celle-ci pour des intensités d'excitation ne produisant aucune réaction avant l'injection, soit la disparition de la réaction hypertensive ou la nécessité de renforcer l'intensité de l'excitation pour l'obtenir.

Ces effets hypotenseurs réflexes relèvent d'un double mécanisme central : augmentation légère de la réflectivité du système frénateur cardiaque ; inhibition réflexe du tonus vaso-constricteur, puisque la chute de pression se produit quand même après atropinisation de l'animal.

Étude clinique. — Nous avons traité, au moyen de la teinture de *Cratægus*, deux lots de sujets, l'un compre-

nant les malades de la consultation externe, qui évidemment n'ont pu être suivis de très près, et l'autre les malades hospitalisés, dont la surveillance médicale était plus facile.

Malades externes. — Nous avons prescrit des doses journalières, variant entre trois fois LX gouttes (un peu plus de 3 grammes) et trois fois CXX gouttes (un peu plus de 6 grammes). En règle générale, ce traitement devait être suivi pendant quinze jours, mais dans certains cas nous l'avons prolongé pendant plusieurs semaines. A la prise de *Cratægus*, nous associons une petite dose de *Strophantus*, pour éviter des phénomènes de décompensation cardiaque amenés par la chute brusque de tension.

Le traitement est continué par trois fois LX gouttes pendant quinze jours encore ; la tension reste à 21-11.

Bien que l'on poursuive la cure à la dose de trois fois LXXX gouttes pendant quinze jours, la tension remonte à 25-12.

On voit par ces résultats que, dans certains cas, on aura intérêt à utiliser une posologie plus forte et à continuer un traitement qui s'avère dénué de toute toxicité.

Malades hospitalisés. — Les sujets hospitalisés ont reçu pendant huit jours une dose de 3 grammes de teinture de *Cratægus*. La tension, qui a été prise chaque jour, a été contrôlée douze jours et vingt jours après la cessation du traitement.

DIAGNOSTIC	DURÉE du traitement.	DOSE journalière.	TENSION initiale.	TENSION terminale.
Homme 51 ans. Hypertension, érêthisme cardiaque	15 jours.	3 fois 80 gouttes.	26-14	22-11
Femme 63 ans. Hypertension	15 jours.	3 fois 80 gouttes.	22-10	18-10
Femme 64 ans. Hypertension	15 jours.	3 fois 80 gouttes.	21-12	18-9
Femme 39 ans. Aortique syphilitique	15 jours.	3 fois 80 gouttes.	22-12	19-11
Femme 68 ans. Aortique syphilitique	15 jours.	3 fois 80 gouttes.	24-7	22-7
Homme 70 ans. Néphrite chronique	15 jours.	3 fois 80 gouttes.	24-11	25-12
Femme 50 ans. Aortique syphilitique	15 jours.	3 fois 60 gouttes.	19-9	17-8
Homme 45 ans. Hypertension	15 jours.	3 fois 100 gouttes.	23-12	24-11
Femme 50 ans. Hypertension	21 jours.	3 fois 120 gouttes.	32-16	21-12
Femme 75 ans. Hémiplégie	21 jours.	3 fois 80 gouttes.	21-9	17-9
Homme 60 ans. Hypertension	21 jours.	3 fois 100 gouttes.	20-9	18-7

Tableau. — Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessus.

Nous avons essayé un traitement de longue durée, à doses croissantes, chez des sujets dont la tension n'avait été que peu modifiée par les doses initialement données.

I. — Femme de quarante ans. Érythrémie à forme hypertensive.

Tension initiale : 23-12.

On donne trois fois LXXX gouttes pendant quinze jours, la tension tombe à 21-11.

Le traitement est continué pendant quinze jours ; à ce moment la tension est de 18-11.

On poursuit la cure pendant le même temps. La tension tombe à 17-11.

Pendant le mois où la malade est mise au repos, la tension remonte à 22-14.

Le traitement est repris à la dose de trois fois LXXX gouttes pendant quinze jours, et la tension retombe à 18-10.

II. — Homme de soixante-sept ans. Hypertension.

Tension initiale : 30-12.

On donne trois fois XL gouttes pendant quinze jours ; la tension tombe à 26-10.

Le traitement est continué quinze jours ; à ce moment, la tension est de 25-12.

On poursuit la cure en donnant trois fois LXXX gouttes pendant le même laps de temps ; la tension est alors de 21-11.

III. — Homme de cinquante-deux ans. Néphrite.

Tension initiale : 25-13.

On donne trois fois XL gouttes pendant quinze jours ; la tension tombe à 21-11.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant et illustrés par deux des graphiques les plus intéressants.

DIAGNOSTIC	PRESSION initiale.	PENDANT le traitement.	12 jours.	20 jours.
Tabes	20-10	15-8	20-10	18-9
Rhum. chron	23-12	18-9	21-10	21-10
Sénilité	20-8	18-8	18-9	19-10
Polynévrite	20-11	14-8	18-10	18-10
Hémiplégie	22-8	16-8	19-8	20-8
Sénilité	21-10	18-9	18-10	15-8
Myxœdème	25-8	21-9	21-9	21-8
Sénilité	27-10	22-9	22-9	23-10
Sénilité	20-9	16-8	17-8	18-8
Cataracte	25-11	22-10	23-10	23-11
Sénilité	24-11	17-9	18-9	18-9
Ulcère de jambe	20-9	18-9	17-9	16-9

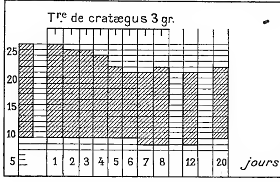
Nous avons prescrit chez quelques malades des doses de 6 grammes par jour sans obtenir de résultats beaucoup plus favorables.

Il n'est point besoin de commenter longuement les résultats ci-dessus énumérés, la simple lecture des différents tableaux étant suffisamment explicite.

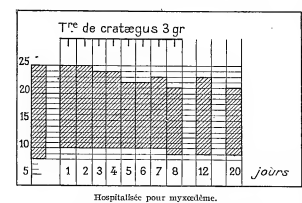
Les résultats obtenus sont bons puisque, dans la plupart des cas, la tension est abaissée de façon notable (2 à 11 Hg). Il convient d'ailleurs de faire remarquer que, si la teinture de *Cratægus* réduit de façon appréciable

les fortes hypertensions, elle n'a que peu d'effet, même à très hautes doses, chez les sujets normaux et les hypertendus légers. La chute de tension est d'autant plus importante que la tension initiale est plus élevée.

De plus, il n'y a aucun signe d'action cumulative,



Hospitalisée pour sénilité.
Aucun signe fonctionnel.
A l'auscultation, cœur rapide, avec égalisation des bruits.



Hospitalisée pour myxœdème.
Présente des troubles visuels.
A l'auscultation du cœur, souffle systolique en écharpe.

et, après cessation de la médication, la pression sanguine retourne à son niveau initial au bout d'un temps plus ou moins long. L'action hypotensive persiste généralement une douzaine de jours après la fin du traitement, mais dans quelques cas elle a duré plus de vingt jours.

En résumé, il ressort de nos investigations cliniques et expérimentales que la teinture de *Cratægus*, qui est dénuée de toute toxicité, possède une action hypotensive non négligeable qui mérite de la faire figurer en bonne place dans l'arsenal thérapeutique de l'hypertension.

(Laboratoire de physiologie, Clinique de cardiologie de la Faculté de médecine de Lille.)

Bibliographie.

HUCHARD (J.). — 1903. *Journal des praticiens.*
LECLERC (H.). — 1912. *Courrier médical.*
PERSONNE (J.). — 1916. Les fleurs de *Cratægus oxyacantha.* Étude botanique, chimique et pharmacologique (*Thèse de pharmacie de Lyon*).
SANTENOISE et VIDACOVITCH. — Avril 1924. Action du *Cratægus* sur le tonus vago-sympathique. (*L'Encéphale*).
MARTINI (E.). — Septembre 1932. Azione emodinamica dell'estratto di *Cratægus oxyacantha.*
MARTINI (E). — Mai 1937. Azione ipotensiva dell' estratto fluido di bianeo spino (*Arch. per le Sc. med.*).
GRAHAM (J.-D.-P.). — Décembre 1939. Action of *Cratægus oxyacantha* (*British Med. Journ.*).

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW PAR L'AMINOTHIAZOL (2921 RP)

PAR

Marcel PERRAULT, D. BOVET et P. PROQUET

Nous avons rapporté récemment devant la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (1) les premiers résultats cliniques très satisfaisants et les justifications expérimentales d'une chimiothérapie nouvelle et tout à fait originale de l'hyperthyroïdie par un corps chimique fort simple, l'aminothiazol (2921 RP), qui s'est révélé comme un antithyroïdien électif, fidèle et puissant.

Nous indiquerons tout d'abord le point de départ assez fortuit de nos recherches. Nous terminerons par le rappel des travaux anglo-saxons concernant une série chimique différente, travaux auxquels les nôtres ne doivent rien d'ailleurs. Mais, outre l'intérêt qui s'attache à cette confrontation qui permet d'évoquer sous l'apparente différence des produits une parenté chimique réelle, ceci nous permettra d'indiquer les hypothèses, d'ailleurs en partie vérifiées, émises par les autreurs étrangers concernant le mode d'action des produits antithyroïdiens. Étant donnée la similitude des résultats expérimentaux et cliniques dans les deux cas, nous donnons notre adhésion à cette manière de voir, qui n'est pas sans ouvrir à la chimiothérapie nouvelle, à côté de l'intérêt thérapeutique immédiat, les plus belles perspectives dans le domaine de la pathologie générale.

LE POINT DE DÉPART DE NOS RECHERCHES

Au cours de l'été 1943, l'attention du médecin d'entreprise, le Dr Jeantet, de Lyon, chargé de la surveillance des ouvriers occupés à l'extraction de l'aminothiazol (corps servant à la préparation du sulfathiazol), fut attirée par la survenue en proportion tout à fait insolite de goitres chez ces sujets. De dire le vrai, aucun trouble fonctionnel ou général ne les accompagnait, et il suffisait que, soit fortuitement, soit par décision médicale, l'ouvrier fût changé d'atelier pour que, assez rapidement après la soustraction à la nuisance, le goitre régressât de lui-même. Notre confrère entreprit alors de suivre et d'étudier systématiquement les ouvriers manipulant l'aminothiazol. Il constata que l'augmentation de volume du corps thyroïde ne survenait que chez certains sujets seulement (il s'agit là d'un fait bien connu en fait de maladie professionnelle, où de si nombreux facteurs tant personnels qu'exogènes concourent à réaliser une grande inégalité de réaction à la nuisance). Il vérifia qu'aucun de ces sujets ne présentait de signes d'hyperthyroïdie cliniques. La mesure du métabolisme basal lui révéla, en outre, que jamais celui-ci n'augmentait mais que, bien au contraire, dans plusieurs cas, il était abaissé, cette diminution ayant pu aller jusqu'à 18 p. 100 dans un cas. Le médecin en question eut même l'heureuse chance de voir s'améliorer complètement, après deux mois et demi de travail à l'atelier de l'aminothiazol, un basedowien à vrai dire léger.

Ayant eu connaissance de cette véritable expérimentation humaine fortuite, nous entreprîmes, bien entendu, une expérimentation animale de contrôle qui devait, en

(1) Séance du 27 octobre 1944.

outre, préciser la toxicité éventuelle du produit et la marge d'utilisation possible en thérapeutique humaine.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Elles feront l'objet d'un mémoire détaillé (1) actuellement sous presse. Nous ne donnons ici que l'essentiel.

A. — Données histologiques.

I. — Action de l'aminothiazol sur la glande thyroïde.

a. **Effets d'une dose unique subtoxique.** — Vingt rats reçoivent en injection $0^{gr},250$ par kilogramme d'aminothiazol (dose 50 p. 100 toxique). Cinq animaux meurent le lendemain, cinq autres après quarante-huit heures. Les survivants sont sacrifiés à des intervalles variant entre cinq et trente jours après l'injection.

Les résultats histologiques ont été les suivants :

Quarante-huit heures après l'administration de la dose unique subtoxique : congestion de la glande et, sur certains points, présence d'œdème hémorragique. Dans les vésicules, la colloïde est absente ou peu abondante, vacuolisée, modifiée dans ses affinités tinctoriales ; la desquamation des cellules de revêtement est importante ; de nombreux noyaux sont pycnotiques. En résumé, lésions congestives et irritatives avec raréfaction de la colloïde ;

Du cinquième au quinzième jour, restauration des épithéliums glandulaires, mais avec cellules bordantes très allongées, rappelant l'aspect des acini salivaires. Colloïde très raréfiée ou absente ;

A partir du dix-huitième jour, structure thyroïdienne de plus en plus normale, avec persistance de plages à aspect salivaire et de zones d'aspect nécrotique ;

Le trentième jour, thyroïde presque entièrement normale.

Le *poids* des glandes prélevées correspond bien à l'aspect histologique : au début, augmentation correspondant à l'œdème congestif ; du cinquième au neuvième jour, baisse correspondant à la nécrose ; du neuvième au quinzième jour, augmentation lente correspondant au début de la restauration épithéliale ; du dix-huitième au trentième jour, augmentation importante par restauration épithéliale et retour de la colloïde.

Voici les chiffres notés par D. Bovet (moyenne en milligrammes) :

Témoin			11
Après	2	jours	18
—	6	—	14,5
—	9	—	10
—	15	—	18
—	18	—	24,5
—	30	—	31

b. **Effets d'injections répétées.**

1° *Répétition des doses subtoxiques* ($0^{gr},250$ *par kilogramme*) *pendant dix jours.* — Effet morphologique identique, en plus accentué, à celui que donne l'injection unique. *La continuation de l'administration toxique n'entrave pas en effet la restauration épithéliale.* Après dix injections quotidiennes consécutives, l'aspect dégénératif reste localisé à quelques zones seulement, l'ensemble de la glande présentant l'aspect salivaire déjà mentionné.

(1) D. Bovet, J. Bablet et J. Fournet, Aminothiazol et thyroïde. Recherches expérimentales sur la thérapeutique chimique des thyréotoxicoses, à paraître dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. Ce mémoire donne une bibliographie très complète des travaux étrangers.

2° *Répétition de doses inférieures à la dose subtoxique.*

Pendant cinq à huit jours : avec $0^{gr},20$ par kilogramme, il persiste à la périphérie des thyroïdes quelques vésicules à colloïde intacte, toutes les autres cavités glandulaires ont disparu ; avec $0^{gr},10$ et $0^{gr},05$ par kilogramme, la colloïde, encore abondante, est cependant diminuée et de propriétés tinctoriales modifiées (par places et plus particulièrement au centre de la glande, zones nécrotiques limitées et plages de désintégration glandulaire).

Au delà de huit jours : la poursuite du traitement ne modifie pas d'une manière appréciable la morphologie glandulaire. Chez des animaux traités pendant vingt-cinq jours et même quatre-vingt-dix jours : structure vésiculaire conservée, colloïde absente, allongement des cellules bordantes.

3° *Avenir histologique des glandes thyroïdes chez les animaux soumis à un traitement prolongé.* — Après trente jours de traitement, les glandes de deux rats ont pris en totalité l'aspect « salivaire », avec disparition de la colloïde. Chez trois animaux du même lot, six jours après cessation du traitement, structure thyroïdienne en grande partie normale.

II. — Action de l'aminothiazol sur les viscères et les autres glandes endocrines.

L'examen des viscères des animaux soumis à une intoxication chronique ne révèle aucune modification notable en dehors d'une légère infiltration du foie et d'une réaction interstitielle banale du rein.

Le testicule, l'ovaire, le pancréas et la surrénale sont normaux.

La parathyroïde a parfois été trouvée scléreuse et dégénérée, sans qu'il y eût aucun parallélisme avec l'état thyroïdien.

Les réactions hypophysaires semblent banales et de nature seulement congestive. Toutefois, nous nous réservons de poursuivre des études ultérieures sur ce point capital.

En première analyse, ainsi, l'aminothiazol apparaît bien comme un toxique ayant pour le tissu thyroïdien des affinités remarquablement électives. Les lésions déterminées sont d'ailleurs facilement réparées dans les conditions de l'expérience.

Chez le rat soumis à l'intoxication chronique à fortes doses, on n'a jamais constaté d'augmentation du métabolisme (mesuré au moyen d'un appareil de Haüsler). Dans trois cas sur cinq, on a noté tardivement une diminution du métabolisme basal, atteignant 14 p. 100, 18 p. 100 et 20 p. 100.

C'est un produit :

Relativement peu toxique : la dose mortelle chez 50 p. 100 des souris, par voie sous-cutanée, au sixième jour, est de $0^{gr},250$ par kilogramme. L'intoxication peut évoluer progressivement et provoquer d'une manière irrégulière des morts tardives ; les animaux présentent un œdème caractéristique de la face, les joues sont enflées et les yeux disparaissent presque.

— *Faiblement antiseptique :* bactériostatique à 1 p. 100, bactéricide à 5 p. 100 vis-à-vis du staphylocoque doré.

— *Rapidement détruit dans l'organisme :* dans les humeurs duquel on peut le doser selon une méthode de diazotation et de copulation analogue à celle utilisée pour le dosage des sulfamides.

— *Sans effet tensionnel, sans action sur le tonus des muscles lisses, comme sur la respiration ou l'excitabilité du système nerveux végétatif.*

RÉSULTATS CLINIQUES

Nous avons soigné une vingtaine de maladies de Basedow de gravité moyenne ou légère. Nous avons administré par ailleurs le produit à des sujets normaux ou atteints d'affections diverses. D'ores et déjà, il nous est possible de dégager les points suivants, qui pourront guider ceux qui voudront, comme nous, étudier plus avant la chimiothérapie antithyroïdienne par l'aminothiazol.

1° **Posologie.** — Nous avons eu recours exclusivement à l'administration orale de cachets dosés à 0gr,10 d'aminothiazol. La dose efficace nous a semblé être en moyenne de 0gr,40, soit quatre cachets à 0gr,10 par jour. Nous avons parfois donné 0gr,60, et il nous semble que, pour les cures de consolidation, 0gr,30 et même 0gr,20 puissent suffire. Les données expérimentales sont en faveur d'un traitement discontinu. Nous avons, en général, donné un traitement suffisamment long pour amener le métabolisme basal aux environs de la normale (+ 1 à + 5 p. 100). C'est ainsi que des traitements consécutifs de trois à huit semaines, apportant un total de 12 à 30 grammes du produit, ont été très bien tolérés.

2° **Accidents et incidents.** — *Nous n'avons observé aucun incident ou accident notable.* Toutefois, il nous paraît certain que, d'une part, l'administration à doses excessives ou excessivement prolongée pourrait déterminer des signes de myxœdème transitoire, et que, d'autre part, il faut s'attendre à enregistrer dans l'avenir quelques-uns de ces incidents communs aux diverses chimiothérapies.

3° **Résultats.** — Ils ont toujours été satisfaisants et très rapidement, ce qui est d'autant plus remarquable qu'aucun de ces patients n'a gardé le lit ou reçu de thérapeutique adjuvante.

Subjectivement, au bout de quelques jours, trois à sept en moyenne, le sujet se sent mieux, c'est-à-dire débarrassé de la plupart de ses troubles fonctionnels. Il est plus calme, il dort mieux, il est moins sujet aux spasmes respiratoires ou digestifs, etc... Spontanément, il supprime les médications secondaires dont il recevait un secours précaire : gardénal, ésérine, bromures...

Objectivement. — Le *goitre* ne nous a pas paru être sensiblement modifié quant à son volume. Nous n'avons d'ailleurs pas observé cliniquement d'augmentations nettes comme pouvaient le faire craindre les résultats expérimentaux. Les sujets vus par nous n'avaient au demeurant que des goitres de volume modeste, comme c'est la règle dans la maladie de Basedow. Le caractère vasculaire du goitre a été d'abord atténué, puis supprimé.

L'*exophtalmie* ne nous a pas paru sérieusement modifiée. Peut-être l'éclat du regard a-t-il été assez notablement atténué dans la plupart des cas.

Le *tremblement* a généralement été supprimé, ou du moins très calmé, suffisamment pour que le patient puisse à nouveau écrire ou exercer un métier requérant une notable dextérité manuelle.

La *tachycardie* a toujours disparu, avec retour du pouls aux environs de 72 et surtout avec disparition de l'instabilité. C'est, de tous les symptômes, le plus vite et le mieux amélioré. On note également la disparition très rapide de cette sensation de vibrance artérielle interne si pénible qu'accusent de nombreux sujets.

Le *poids* s'est le plus souvent relevé de plusieurs kilogrammes, mais pas toujours, même lorsque le métabolisme basal revenait à la normale. Il est vrai que nos patients ont été observés à une époque où les conditions alimentaires étaient particulièrement mauvaises.

Le *métabolisme basal* est rapidement revenu à la normale. Citons, pour fixer les idées, les cas :

Hennet..., + 49 p. 100 le 8 mai, + 5 p. 100 le 26 juin, + 1 p. 100 le 2 août (alors qu'il était sans traitement depuis six semaines) ;

Rou..., + 43 p. 100 le 15 avril, + 26 p. 100 le 17 mai, + 1 p. 100 le 7 juin ;

Sch..., + 34 p. 100 le 15 mai, + 7 p. 100 le 19 juillet ;

Mer..., + 54 p. 100 le 2 mai, + 29 p. 100 le 21 juin, + 23 p. 100 le 26 juillet, + 8 p. 100 le 1er septembre.

Le *cholestérol sanguin*, dans les cas où il était abaissé, a suivi une évolution inverse de celle du métabolisme basal et a remonté de 1gr,30 à 1gr,90 par exemple, ou, si l'on préfère, de 40 p. 100 en moyenne.

Nous n'avons pas assez de recul pour pouvoir dire si ces résultats excellents et rapides sont susceptibles de se maintenir longtemps. Nous avons observé des sujets chez lesquels la suspension du traitement était suivie rapidement (deux à trois semaines) d'une reprise des troubles, *qu'il a été loisible d'ailleurs de réduire à nouveau.* Nous avons vu, par contre, des sujets maintenir toutes les apparences et garder tous les signes mesurables de la guérison après un arrêt de traitement datant à l'heure actuelle de plus de quatre mois.

Il nous semble qu'il y a intérêt à réaliser, avant de suspendre le traitement, une sorte d'hypercorrection de l'hyperthyréose et d'amener en particulier le métabolisme basal aussi près que possible de la normale. Nous nous demandons même s'il n'y aurait pas intérêt à aller quelque peu au-dessous.

En somme, l'action thérapeutique est indéniable. Elle est rapide et puissante. Il lui manque encore l'épreuve du temps pour savoir si elle est suffisante à la guérison de la maladie de Basedow, ce que nous inclinerions à croire. En tout cas, d'ores et déjà, elle est susceptible de préparer à l'acte opératoire les patients dans des conditions de sécurité qui nous paraissent de loin supérieures à celles que crée l'iodothérapie.

COMPARAISON AVEC LES AUTRES CORPS ANTITHYROIDIENS

Dans les essais faits pour isoler la substance goitrigène contenue dans les graines de colza, Richter et Clisby (1), en 1942, en vinrent à incriminer la *thio-urée*, et Kennedy (2) ses dérivés, en particulier l'allylthio-urée ou thiosinamine. Il est vraisemblable que la thio-urée et ses dérivés sont également responsables de l'action goitrigène, notée depuis longtemps, de divers choux et autres légumes verts chez le lapin, des graines de choux et de soja chez le rat.

Quoi qu'il en soit, les résultats expérimentaux obtenus à partir de la thio-urée et de ses dérivés (allylthio-urée et thio-uracile en particulier) sont entièrement comparables aux nôtres, comme nous avons pu le vérifier directement d'ailleurs.

Les cliniciens anglo-saxons (3) ont également traité par la thio-urée ou les corps voisins des sujets atteints de maladie de Basedow, avec des résultats très comparables aux nôtres. Une très bonne revue d'ensemble parue en août 1943 dans *The Lancet* (4) donne un aperçu très

(1) Richter et Clisby, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, 48, 684.

(2) Kennedy (T.-H.), *Nature Lond.*, 1942, 150, 233, Velluz et Glev, *C. R. Société de biologie*, 1944, 138, 109.

(3) Himswort (H.-P.), *The Lancet*, 16 octobre 1943, n° 6268. Également Astwood, Sullivan, Bissel et Tylowits, *Endocrinology*, 1943, 32, 210.

(4) Substance antithyroïdienne (*The Lancet*, 14 août 1943, volume 2, p. 197).



complet de la question. Chose curieuse, les différents sulfamides se sont montrés susceptibles d'une activité antithyroïdienne à vrai dire peu intense et non susceptible de provoquer des craintes à cet égard dans leur emploi thérapeutique. Sur l'animal, l'un de nous (2) a étudié comparativement un grand nombre de corps de la série du thiazol, du thiodiazol et de la thio-urée.

Expérimentalement, l'aminothiazol et la thio-urée sont les corps les plus maniables et parmi les plus actifs. Les résultats chez l'animal sont sensiblement identiques en utilisant des doses 50 p. 100 toxiques. Ces doses sont dix fois moindres pour l'aminothiazol que pour la thio-urée. Chez l'homme, il nous a paru que la thio-urée était un peu moins active et moins bien tolérée (érythèmes, vomissements) que l'aminothiazol. Cependant, elle est incontestablement active, et les résultats publiés par les auteurs anglais sont tout à fait remarquables. MM. E. May, J. Cottet et A. Netter (1) viennent de publier les résultats qu'ils ont eus avec la thio-urée dans 8 cas de maladie de Basedow. Les effets sont bons, comparables et identiques à ceux des auteurs anglo-saxons et aux nôtres. Par contre, des incidents (cyanose, asthénie, nausées, intolérance absolue dans un cas) ont été notés. Les doses à administrer pour la thio-urée sont de 2 à 4 grammes par jour, soit 4 à 8 cachets à 0gr,50.

Si l'on compare la structure chimique de la thio-urée et de ses dérivés à celle de l'aminothiazol et des corps de sa série, on peut noter que ces produits ont en commun le groupement

$$= N - \overset{|}{\underset{|}{C}} - S -$$

$$H^2N - C(=S) - NH^2 \qquad H^2N - C \langle {S - CH \atop N - CH} \rangle$$

Thio-urée Aminothiazol

Il est remarquable de noter que ce groupement est *constamment présent dans les produits les plus actifs*. Mais ce fait ne suffit cependant pas à expliquer complètement l'activité, puisque d'une part certains sulfamides, sulfathiazol et sulfathio-urée, qui le renferment :

$$H^2N - C^6H^4 - \overset{O}{\underset{O}{S}} - NH - C \langle {S - CH \atop N - OH} \rangle \quad \text{(Sulfathiazol)}$$

$$H^2N - C^6H^4 - \overset{O}{\underset{O}{S}} - NH - CS - NH^2 \quad \text{(Sulfathio-urée)}$$

ne sont expérimentalement que peu actifs, et que, d'autre part, certains corps qui ne le contiennent pas, tels le 1162 F et les acides para-aminobenzoïque et para-aminophénylacétique, ont une certaine activité expérimentale.

MODE D'ACTION DES CORPS ANTITHYROIDIENS

D'après les travaux de Griesbach (2) et ses collaborateurs, l'augmentation de volume du corps thyroïde serait secondaire à la sécrétion d'hormone thyréotrope hypophysaire. En effet, l'action goitrigène est nulle chez le rat hypophysectomisé, alors cependant que l'action hypothyréosante persiste.

Cette sécrétion d'hormone thyréotrope serait elle-même déclenchée par l'arrêt de la sécrétion thyroïdienne due à l'action du médicament antithyroïdien.

En effet, les recherches expérimentales de Kennedy, de Richter, de Mackenzie et d'Astwood, ainsi que l'étude clinique, montrent que l'action antithyroidienne de la thio-urée résulte très vraisemblablement d'une inhibition de la synthèse hormonale, soit en empêchant la fixation de l'iode sur la tyrosine, soit en empêchant l'oxydation qui, par conjugaison de deux molécules de di-iodotyrosine, aboutit à la thyroxine.

Ce qui prouve que l'action antithyroïdienne n'est pas périphérique, ni de neutralisation directe de l'hormone thyroïdienne, c'est que, si l'on administre, en même temps que le corps antithyroïdien, de la thyroxine, elle agit comme à l'accoutumée.

CONCLUSIONS

On voit, par ce trop bref exposé des travaux de langue anglaise, tout l'intérêt qu'a suscité la question de la chimiothérapie antithyroïdienne à l'étranger.

Les résultats tout à fait comparables que nous avons obtenus avec l'aminothiazol, l'identité des résultats expérimentaux nous ont déterminé à faire connaître sans plus tarder nos premiers résultats cliniques. L'aminothiazol nous paraît même, à la fois, plus maniable et plus actif que la thio-urée. Répétons encore que, par ailleurs, son étude est entièrement française, à la suite des remarques cliniques de notre confrère, médecin du travail, ce qui nous a permis d'aller, comme nous l'avons dit ailleurs, « de l'hygiène industrielle à la thérapeutique », par une série d'étapes logiquement franchies.

Nous ne doutons pas que le fait de posséder un médicament antithyroïdien actif, maniable, fidèle, soit susceptible d'intéresser non seulement les endocrinologues, cliniciens ou hommes de laboratoire, mais aussi les chercheurs ou les thérapeutes relevant de disciplines variées. En effet, dans des domaines aussi différents que la cardiologie, la psychiatrie, l'immunité, l'allergie, on a mis en cause l'activité thyroïdienne.

Avec la thio-urée, si bien étudiée par les médecins de langue anglaise, avec l'aminothiazol, mieux encore à notre sens, nous avons la possibilité de freiner ou de suspendre l'activité thyroïdienne, d'une façon simple et mesurable.

Les premiers résultats obtenus dans le traitement de la maladie de Basedow nous permettent d'affirmer que nous possédons là un traitement médical hors de pair contre cette affection, et nous pensons même que dans les formes à goitre peu volumineux, où la question esthétique ne sera pas en jeu, les antithyroïdiens chimiques, et spécialement l'aminothiazol à cause de sa bonne tolérance, suffiront parfaitement au traitement de l'hyperthyroïdie. Aussi bien la mise hors de jeu de la fonction thyroïdienne par l'agent pharmacodynamique est-elle à la fois beaucoup plus précise et plus susceptible de mesure que l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie.

---

(1) *Société d'endocrinologie*, séance du 23 novembre 1944.

(2) GRIESBACH, *Brit. Jour. Exp. Pathol.*, 1941, 22, 245 et GRIESBACH KENNEDY et PURVES, *Ibid.*, 1941, 22, 249.

LES RÉACTIONS MÉNINGÉES DU 9e JOUR AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

PAR

Fred SIGUIER, R. TRICOT et A. GIRAULD

En regard du prodigieux essor de la sulfamidothérapie, ne s'inscrivent qu'un nombre relativement limité d'échecs des incidents mineurs, quelques accidents disparates. Parmi ceux-ci, il est curieux de noter combien semblent exceptionnelles les manifestations méningées, dont les études d'ensemble les plus récentes consacrées à ce sujet ne font acune mention (1). En effet, si les observations de Adler et Markoff, Orsteen et Furst, Jauet, Auguste Driessens et Paris, Roche, Lagrange, Bucy, Lœderich, Monbrun et leurs collaborateurs nous ont appris à connaître les accidents nerveux engendrés par les sulfamides, il s'agit pratiquement toujours de polynévrites ou de troubles sensoriels, et les travaux récents d'Anthonisen et Hasen, Fisher, Perreau et Joly, la thèse de Morinière, concernent essentiellement des encéphalopathies complexes.

En rapportant aujourd'hui deux observations de réactions méningées survenues au neuvième jour d'une sulfamidothérapie générale, nous ne désirons que mettre l'accent sur une complication rare de ce traitement chimiothérapique, tenter d'en dégager les traits les plus saillants, en souligner l'intérêt pratique, et ébaucher l'étude de son mécanisme intime.

OBSERVATIONS. — Notre première observation, publiée à la Société médicale des hôpitaux de Paris (2), concerne *un syndrome méningé survenant au neuvième jour d'une péritonite à pneumocoques traitée par les sulfamides.*

Une jeune fille de dix-huit ans est examinée par l'un d'entre nous pour un syndrome abdominal aigu survenu brutalement la veille sans nul prodrome et s'accompagnant d'une température à 40°, de vomissements incessants et d'une contracture abdominale diffuse. Il n'existe à ce moment ni foyer pulmonaire, ni syndrome méningé. Elle est opérée d'urgence, le 26 juin, et l'on tombe sur un péritoine baigné de pus, non fétide et bien lié, dont le prélèvement révèle la nature pneumococcique. Un traitement local par 7 grammes de 1162 F en poudre, complété par 3gr,50 de sulfamide par voie parentérale, entraîne dès le lendemain la chute à 37° de la température, qui remonte ultérieurement vers 38° pour baisser en lysis jusqu'à l'apyrexie survenue quinze jours après l'intervention

Or, le 5 juillet, soit exactement le neuvième jour du traitement sulfamidé, l'un de nous est appelé d'urgence auprès de cette malade, qui accuse, sans recrudescence thermique, un malaise général intense et une céphalée atroce. Rien de plus net que le syndrome méningé observé : la nuque est raide, les signes de Kernig et de Brudzinski indiscutables, l'hyperesthésie cutanée, diffuse, sans autres signes neurologiques décelables. Par contre, se manifeste un exanthème morbilliforme diffus sur les membres et le tronc, respectant la face, sans éruption d'autre type, sans énanthème, ni adénopathie, ni arthrite.

La ponction lombaire soustrait un liquide céphalo-rachidien très nettement hypertendu, coulant franchement en jet, de couleur eau de roche et de constitution normale, avec deux éléments à la cellule de Nageotte, 0gr,25 d'albumine, 6gr,50 de chlorures et une hyperglycorrachie relative à 0gr,92. Enfin, et surtout, ce liquide est stérile, l'ensemencement négatif, l'inoculation à la souris sans effet.

L'action de la ponction lombaire est remarquable, soulage presque immédiatement la céphalée et résout en trente-six heures les contractures méningées.

Une deuxième ponction lombaire pratiquée quarante-huit heures plus tard révèle le caractère entièrement normal du liquide céphalo-rachidien, son retour à une pression normale, et aucun accident méningé ne trouble plus les suites opératoires favorables. Quant à l'exanthème morbilliforme, il suit une marche parallèle et, très atténué dès le lendemain, il a pratiquement disparu au bout de quarante-huit heures.

De cette observation, on peut rapprocher celle d'un *syndrome méningé survenant au neuvième jour d'une pneumonie franche aiguë lobaire de la base droite traitée par les sulfamides*, et examinée par l'un de nous au mois de mars 1942.

Une jeune femme de vingt-huit ans, Sec... Henriette présente une pneumonie franche aiguë lobaire de la base droite. L'examen complet de cette malade ne révèle aucune tare, nul foyer associé, pas de réaction méningée. Un traitement par le 693 est institué à la dose de 10, puis 8, 6, 6 et 5 grammes en cinq jours. La température, en plateau à 40 depuis deux jours, baisse en deux temps pour atteindre 37° le cinquième jour et s'y maintenir, et la crise urinaire survient dans les délais habituels.

Or, le 12 mars, exactement le neuvième jour du traitement sulfamidé, la malade, à qui l'on avait annoncé sa guérison définitive, présente une réascension thermique à 39°, accuse pour la première fois une céphalée très vive et vomit. L'examen révèle un syndrome méningé des plus nets, avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski, hyperesthésie cutanée diffuse, sans autre signe neurologique et sans reprise de l'herpès. La ponction lombaire retire un liquide nettement hypertendu, coulant en jet, contenant un taux normal de chlorures, 0gr,22 d'albumine, une glycorrachie à 0gr,80 et quatre éléments à la cellule de Nageotte. Le liquide céphalo-rachidien est stérile, la culture négative, la formule sanguine normale, l'hémoculture sans résultat.

Parallèlement à ce syndrome méningé, la malade présente un *érythème rubéoliforme*, prédominant sur le tronc, l'abdomen et les membres, sans autre symptôme associé.

Dès la ponction lombaire, la céphalée s'atténue, la contracture persiste quarante-huit heures, puis disparaît, de même que l'érythème, et la malade entre dans une convalescence normale que n'entravera plus aucun incident.

I. Caractères cliniques de la réaction méningée du neuvième jour. — 1° *Caractères cliniques proprement dits.* — Dans aucune de ces observations, le syndrome méningé ne pouvait prêter à discussion. La céphalée était très vive, et, chez notre deuxième malade, les vomissements apparurent pour la première fois au neuvième jour, sans signes d'intolérance digestive préalables.

Les signes méningés objectifs furent très nets. La raideur de la nuque était indiscutable, et les signes de Kernig et de Brudzinski très francs, de même que l'hyperesthésie cutanée diffuse.

Par contre, le reste de l'examen neurologique était né-

(1) On consultera avec fruit l'excellent article de Marcel Perrault consacré, dans l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, aux Accidents de la sulfamidothérapie (juin 1943).

(2) F. SIGUIER, R. TRICOT et A. GIRAULD, Syndrome méningé survenant au neuvième jour d'une péritonite à pneumocoques traitée par les sulfamides. Rôle probable de la chimiothérapie (*Bull. et Mém. de la S. M. H. P.* séance du 21 juillet 1944).

gatif, et nous n'avons remarqué ni signes oculaires cliniquement décelables, comme dans les observations scandinaves, ni tendance au coma avec Babinski, comme dans le cas de Perreau et Joly, ni convulsions, comme dans l'observation de Doukan, ni parésies, même fugaces. De bout en bout, le syndrome méningé est, chez nos malades, resté pur.

2° *Caractères du liquide céphalo-rachidien.* — Quant au liquide céphalo-rachidien, il apparaissait nettement hypertendu, coulant en jet, mais de couleur eau de roche. Son examen cytologique s'est avéré pratiquement normal, sans hématies, avec un chiffre cellulaire à peine augmenté dans une observation, sans altération morphologique. Chlorures et albumine y figurent à un taux normal, avec une très relative hyperglycorrachie (0gr,80, 0gr,93). L'examen sur lame, la culture, l'inoculation à la souris ont confirmé son caractère stérile. Ces examens complémentaires sont nécessaires pour affirmer cette stérilité. On connaît, en effet, des observations (rapportées notamment par Levesque au cours des oto-mastoïdites des nourrissons) où l'ensemencement d'un liquide céphalo-rachidien d'allure normale permit seul de révéler la présence de pneumocoques, alors que l'inoculation à la souris n'avait pas déterminé la mort de l'animal.

3° *Caractères évolutifs.* — Mais, surtout, ce syndrome méningé a été particulièrement fugace. Une seule ponction lombaire suffit à entraîner dans nos deux cas une sédation presque immédiate de la céphalée, et en quelques heures les contractures méningées se sont atténuées pour disparaître, après une évolution totale de trente-six à quarante-huit heures.

4° *Signes associés.* — Enfin, naissant avec le syndrome méningé, s'est développée une éruption de type variable, morbilliforme dans un cas, rubéoliforme dans l'autre, qui a évolué parallèlement aux signes nerveux, avec la même brusquerie et la même fugacité.

II. Circonstances d'apparition. — La *date d'apparition* de ces accidents ne laisse pas d'être impressionnante, la réaction méningée s'étant déclenchée brutalement, très exactement le neuvième jour du traitement sulfamidé. Aucun signe particulier d'intolérance ne l'a précédé, et, si un brusque clocher fébrile a souligné une fois le syndrome méningé, dans la première observation, la température n'a subi aucune recrudescence.

Les *sulfamides incriminés* ont été dans cette observation le 1162 F et le 693 ; le 693 seul dans l'observation n° 2, à l'exclusion de tout autre traitement anti-infectieux, notamment sérothérapique. De même, aucune association médicamenteuse ne peut, dans ces observations, être incriminée dans le déclenchement de la réaction méningée.

La *dose employée* n'a peut-être pas été étrangère à l'apparition des accidents de notre première observation, car, après avoir utilisé des doses classiques de 10 et 11 grammes *pro die* dans les quarante-huit premières heures, le traitement fut ramené à 2 grammes, puis repris à 4 grammes par vingt-quatre heures. Harvier et Perrault ont notamment insisté sur ces doses pusillanimes et ces traitements fragmentaires, qui seraient particulièrement générateurs d'accidents. Mais la sulfamidothérapie a été, dans l'observation n° 2, entreprise aux doses classiques.

L'un des traits les plus particuliers de cette réaction méningée du neuvième jour réside dans le fait *qu'elle n'a succédé qu'à une sulfamidothérapie générale*, soit par voie parentérale, soit *per os*, soit en grande partie locale dans notre cas de péritonite à pneumocoques, mais sans injection intrarachidienne, que ne justifiait d'ailleurs aucun élément du tableau clinique. L'avenir nous apprendra si des réactions méningées comparables, bien que d'interprétation plus délicate, peuvent s'observer au décours de la sulfamidothérapie intrarachidienne.

III. Intérêt pratique. — Il semble que la survenue d'un tel épisode méningé soulève un certain nombre de problèmes dont la portée pratique est considérable. En premier lieu, comme l'a souligné M. Perrault lors de la discussion qui suivit notre communication, cet accident pose le problème de la participation des méninges au mécanisme de certaines céphalées d'apparition tardive lors de la sulfamidothérapie générale. Il ne serait donc pas sans intérêt, dans les cas où cette céphalée est particulièrement marquée, de vérifier la pression du liquide céphalo-rachidien et l'état des vaisseaux du fond d'œil.

De plus, cette réaction méningée place le clinicien entre la nécessité d'interrompre la chimiothérapie au cas d'un accident imputable au traitement et la crainte d'une méningite septique, avec les réserves de pronostic qu'elle comporte.

La première hypothèse qui vient à l'esprit, devant ce syndrome méningé survenant au décours d'un foyer pneumococcique en évolution, est en effet celle d'une méningite aiguë de même nature : la stérilité du liquide céphalo-rachidien, sa formule cytologique normale, son ensemencement négatif, l'inoculation à la souris, le contexte clinique et l'évolution très rapidement favorable s'inscrivent formellement contre une telle interprétation.

Reste encore à éliminer l'existence d'une fausse réaction méningée ou d'une réaction méningée seconde sans méningite septique vraie. Mais il n'existait dans nos observations ni foyer osseux, ni arthrite cervicale, la céphalée accusée par les malades était beaucoup plus intense que celle qui signe une intolérance banale à la médication ; la recherche d'un foyer pulmonaire apical fut négative dans notre première observation ; le foyer siégeait à la base et entrait en résolution dans notre second cas ; il n'existait pas d'herpès ; de plus, chez notre premier malade, l'examen oto-rhino-laryngologique a permis de rejeter toute atteinte pharyngée, auriculaire ou labyrinthique, et l'hémoculture demeura stérile.

La responsabilité de la sulfamidothérapie s'étaie, au contraire, à notre avis, sur un certain nombre d'arguments. C'est tout d'abord la date particulièrement évocatrice à laquelle a surgi le syndrome méningé. C'est ensuite son caractère très fugace, car, si net fut-il, il a cédé quelques heures après une seule ponction lombaire, dont l'action n'a sans doute fait que favoriser une heureuse tendance vers la résolution spontanée. C'est enfin l'éclosion simultanée et l'évolution parallèle de l'un de ces exanthèmes de la sulfamidothérapie, étudiés encore récemment par Bertin et Huriez, et dont le lien avec le traitement chimiothérapique est actuellement admis par la plupart des auteurs.

IV. Mécanisme. — Quel mécanisme local invoquer dans la genèse du syndrome méningé présenté par nos malades ?

L'hypothèse d'une irritation locale directe par le produit ne peut, nous l'avons vu, être retenue au cours de cette sulfamidothérapie générale.

Est-il toutefois possible d'invoquer une *concentration excessive du liquide céphalo-rachidien en sulfamides* ? A défaut de sa mesure directe, qui n'a pu être pratiquée dans nos observations, on pourrait faire valoir que la concentration en sulfamides dans le sang de notre premier malade était en effet très élevée, atteignant 20 milligrammes, soit environ le double de la concentration habituellement considérée comme utile, mais elle n'était plus que de 7 milligrammes l'avant-veille de l'accident.

On pourrait objecter que cette chute de la concentration humorale en sulfamide n'élimine pas la possibilité d'une *fixation anormale des sulfamides par les méninges*. Mais cette fixation excessive — très hypothétique — ne peut être incriminée chez notre seconde malade, chez laquelle le dosage des sulfamides urinaires avait permis de vérifier l'élimination de la majorité du produit avant l'éclosion de l'épisode méningé.

L'hypothèse d'un processus méningé œdémateux et congestif (et plus œdémateux que congestif en raison de l'absence d'hématies lors de l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien) nous paraît personnellement plus séduisante. Elle cadre parfaitement avec l'apparition brutale des accidents, l'allure aiguë du tableau clinique, l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, le caractère muet de la formule cytologique et l'action très favorable de la ponction lombaire.

A défaut d'arguments anatomiques probants, on peut faire valoir les données de l'*examen du fond d'œil*, qui décela transitoirement dans notre observation I l'existence d'*une nette dilatation des vaisseaux rétiniens et particulièrement des veines*.

De plus, la coexistence et l'évolution parallèle des phénomènes cutanés et méningés nous semblent encore ici particulièrement suggestives.

Le rôle accordé dans la genèse de ce type d'accidents aux *modifications de l'histamine* devrait, dans des cas comparables, conduire à explorer : d'une part la sensibilité cutanée à l'égard d'intradermo-réactions à l'histamine à concentrations croissantes (de même qu'aux sulfamides incriminés), à la recherche d'une réaction cutanée de Lewis particulièrement accentuée pour des concentrations très minimes; d'autre part, les dosages comparatifs de l'histaminémie et de l'histamine du liquide céphalo-rachidien. Ils furent dans notre observation n° I sensiblement normaux, mais des raisons matérielles, en dépit de l'obligeance de M. Durel, ne nous permettent pas d'en tirer des conclusions pleinement valables.

Il n'est peut-être pas inutile à ce propos de rappeler que ces recherches devront être effectuées au stade contemporain des accidents cliniques, la teneur en histamine des humeurs variant considérablement selon la date des prélèvements ; que le liquide céphalo-rachidien n'exige pas de précautions de prélèvement spéciales ; que, par contre, le sang, prélevé sans pose préalable du garrot, doit être recueilli dans des conditions précises, surtout si le dosage doit être pratiqué dans un délai excédant quatre heures : 10 centimètres cubes — exactement — de sang sont projetés dans 15 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 10 p. 100 et portés au laboratoire.

Enfin, il serait intéressant de vérifier dans ces cas l'action éventuelle des anti-histaminiques de synthèse en se souvenant toutefois de l'évolution vite résolutive des phénomènes méningés et cutanés, et de l'action très favorable que semble exercer la seule ponction lombaire.

Quant au mécanisme général, que l'on invoque la sensibilisation, l'intolérance ou le biotropisme (1), il ne nous semble pas comporter d'originalité pathogénique saillante. Il est vraisemblable que la sulfamidothérapie détermine, comme toute chimiothérapie, et sans individualité propre, des manifestations variables, dans des territoires divers, dont l'atteinte méningée n'offre qu'une des localisations possibles.

Le rôle du terrain, parfois si manifeste dans les accidents d'intolérance à la thérapeutique, n'a pu être précisé dans nos deux observations, qui concernaient des adultes jeunes, non tarés, sans rien qui permît d'incriminer une susceptibilité cérébro-méningée particulière. Il convient à ce propos de remarquer que ce type de réactions ne semble pas avoir été signalé chez l'enfant, dont les syndromes méningés réactionnels sont pourtant si fréquemment observés lors des agressions les plus banales.

Il s'agit donc là, en définitive, d'une manifestation qui semble rare. S'il est donc nécessaire de tenir compte de cette « méningite des sulfamides », il serait peut-être inopportun d'en exagérer la fréquence réelle, fait dont devra tenir compte la discussion des indications thérapeutiques dans la méningite cérébro-spinale elle-même.

(1) Voy. MILIAN, Les accidents cérébraux des arsenicaux (*Rev. française de dermat. et vén.*, 1937, p. 38), et Apoplexie séreuse syphilitique spontanée sans autre thérapeutique (*Paris médical*, n° 12, 25 juin 1944).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Prophylaxie.

Dans un important article paru dans *La Prophylaxie antivénérienne*, juillet 1943), Cavaillon établit le bilan de la syphilis depuis l'année 1928 en se basant sur les statistiques des principaux dispensaires de France : Agen, Alençon, Argenteuil, Avignon, Bar-le-Duc, Belfort, Besançon, Blois, Bordeaux, Bourges, Brest, Caen, Chalon-sur-Saône, Chambéry, Charleville, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Guéret, La Rochelle Le Puy, Lille, Limoges, Mâcon, Montélimar, Montpellier, Moulins, Nancy, Nice, Nîmes, Périgueux, Perpignan, Rouen, Saint-Étienne, Toulouse, Thonon-les-Bains, Troyes, Valence, dispensaires existant depuis un temps assez long pour que les fluctuations du total ne soient pas influencées par l'apparition de syphilitiques nouveaux, de dispensaires nouveaux.

De cette étude considérable, le Dr Cavaillon conclut que dans l'ensemble la syphilis, après l'épidémie de la guerre de 1914-1918, a diminué de 50 p. 100 en quelques années; puis a subi une recrudescence passagère, suivie à nouveau d'une baisse marquée et prolongée. Les événements actuels ont amené une recrudescence certaine du fléau, dont l'augmentation de la prostitution clandestine est l'agent responsable.

Pour donner une idée approchée de cette augmentation, voici les chiffres donnés de *syphilis récente* :

A Besançon, par le Dr Laugier.		A Bordeaux, par le Dr Joulia.	
1936	10	1936	166
1937	5	1937	142
1938	10	1938	89
1939	9	1939	96
1940	11	1940	128
1941	19	1941	153
1942	47	1942	245

Le Dr Sicard de Plauzoles attire à juste titre l'attention, dans *La Prophylaxie antivénérienne* (juin 1943), sur le rôle important que peut jouer *le pharmacien dans la lutte antivénérienne*.

Il ne cherche pas à donner une poudre ou un produit quelconque pour traiter « la petite écorchure » de la verge dont vient se plaindre à lui le client, mais le dirige immédiatement sur le dispensaire ou le médecin, qui lui fournira un diagnostic rapide et précis, en même temps qu'un traitement efficace. Il lui indiquera, en bonne prophylaxie, les conséquences heureuses d'un traitement précoce pour le présent et l'avenir, et les conséquences désastreuses, pour lui-même et ses descendants, d'un traitement négligé ou retardé.

Le pharmacien recommande l'abstention de toute application locale qui pourra gêner et retarder le diagnostic.

Le pharmacien indiquera d'ores et déjà au client les obligations que la loi du 31 décembre 1942 lui impose : nécessité d'un traitement jusqu'à disparition de la contagiosité, obligation qui peut être ordonnée par l'autorité sanitaire et le tribunal de simple police au cas de négligence ou d'abandon prématuré du traitement.

Et, quand une maman vient demander un fortifiant pour son enfant chétif et qui pousse mal, le pharmacien sera bien avisé s'il soupçonne la syphilis héréditaire et conseille la maman dans cette direction.

Dans l'officine des pharmaciens, la place est indiquée pour afficher les tracts ou vendre les publications de propagande.

L'idée du Dr Sicard de Plauzoles est tout à fait neuve et bonne. Il faudrait qu'une propagande active d'éducation dans ce sens soit faite auprès des pharmaciens.

G. M.

Circulation périphérique.

Langeron expose et commente l'histoire d'une **endartérite minima des deux humérales entraînant un syndrome de Raynaud bilatéral et symétrique.**

Une sympathectomie bilatérale fait disparaître à gauche les phénomènes, provoque à droite une phlébite périhumérale à la faveur d'un traumatisme veineux.

Cette phlébite entraîne à son tour une thrombose artérielle avec renforcement du syndrome de Raynaud. Une artériectomie enfin de l'artère thrombosée fait disparaître toute manifestation pathologique. (*Presse médicale*, n° 12, 27 mars 1943.)

L'étude radiologique des varices de l'œsophage est faite par Maurice Villaret, F. Moutier, Brunet et S. Kyris.

Les images données par les varices œsophagiennes : lacunes, aspect de bois vermoulu, de tronc d'arbre excavé, de mosaïque ou de treillis, sont décrites en détail.

Par rapport aux cirrhoses hépatiques classiques, il semble que ce soient les splénomégalies qui déterminent les stases veineuses œsophagiennes basses et gastriques hautes les plus importantes. (*Arch. des maladies de l'appareil digestif*, t. XXXI, nos 1-2, janvier-février 1942, p. 5-27.)

Leriche rapporte une observation de **spasme prolongé des artères humérales, spasme pur ayant duré quatre mois,** et insiste sur l'état de spasme constaté à l'opération, avec effilement de l'artère axillaire et humérale minuscule, ainsi que sur la preuve artériographique d'un état de spasme de l'artère humérale dans les deux tiers de son trajet. Leriche conclut de cette étude particulière que l'état des artères, chez les hypertendus, n'est donc peut-être pas celui que nous imaginons.

L'examen oculaire, qui montre souvent du spasme, ne nous dit que l'état des artérioles terminales. Nous n'avons pas le droit d'en conclure que toutes les artères sont en hypertonie. (*Presse médicale*, n° 2, 16 janvier 1943.)

Un syndrome d'oblitération artérielle des membres inférieurs au cours d'une maladie d'Osler avec spasme primitif suivi de thrombose est rapporté par André Lemaire, Léger, J.-L. Camus et Flavigny.

Les auteurs mettent en valeur ces accidents ischémiques des membres inférieurs, dont l'évolution déroutante va à l'encontre des données classiquement admises. Ils soulignent l'insuffisance des moyens d'exploration clinique du système vasculaire, qui s'avèrent incapables de définir l'origine spasmodique, thrombosique ou embolique d'un syndrome ischémique soudain.

Ils attirent l'attention sur la prudence avec laquelle il faut parler de spasme artériel pur et durable, les constatations nécropsiques ayant montré une oblitération par thrombose.

Ils disent enfin l'échec complet des traitements antispasmodiques et la non-urgence de l'intervention chirurgicale, qui s'avéra à peu près inutile puisqu'elle n'a pas empêché la constitution de la thrombose. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 13-14, séance du 2 avril 1943.)

Le mécanisme pathogénique des thrombo-phlébites infectieuses et leur reproduction expérimentale est mis en évidence par Reilly et Grislain.

Des expériences furent conduites en deux temps :

1° Lésions de l'intima et thrombose aseptique par application sur l'adventice de diverses toxines microbiennes ;

2° Fixation élective et multiplication sur le thrombus des microbes injectés dans le torrent circulatoire.

Les auteurs admettent que l'atteinte du système nerveux adventiciel, en perturbant le régime circulatoire de la paroi et l'équilibre trophique de l'endothélium, favorise la production de la thrombose.

Sur les coupes sériées, on suit la transformation du thrombus, qui, primitivement constitué par de la fibrine, devient le siège d'une diapédèse leucocytaire très importante dès que les microbes l'envahissent. A leur tour, les polynucléaires subissent la nécrose, si bien que, finalement, la lumière de la veine est comblée par une substance amorphe en voie de désagrégation, à la périphérie de laquelle se disposent en couronne d'énormes amas de microbes cohérents. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 13-14, 2 avril 1943).

Recherches sur l'assimilation du calcium et du phosphore. — I. Influence de la nature des sels ingérés sur la rétention du calcium et du phosphore.

Yvette Jacquot-Armand, Raymond Jacquot et Janine Bertrand (*Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, janvier-mars 1944, t. XXVI, nos 1-3, p. 57-64) rappellent que, à côté des facteurs essentiels intervenant dans l'absorption et la fixation du calcium (parathormone, équilibre phosphocalcique, vitamine D), interviennent aussi des facteurs secondaires, les uns de nature endogène (et endocrinienne), les autres de caractère alimentaire (teneur protidique et lipidique de la ration, rôle du *p*H et de certains équilibres minéraux : rapport acido-basique du régime, relation Mg/Ca). La nature chimique des sels de calcium ingérés jouerait aussi un rôle sur l'utilisation du calcium, et ceux-ci auraient donc pour l'organisme une efficacité plus ou moins grande ; actuellement, on admet que l'absorption intestinale est de même ordre pour les composés calciques solubles ou insolubles, les acides biliaires et la bile pouvant dissoudre facilement le carbonate et les phosphates de calcium. Cependant, la nature de l'union des sels calciques intervient indiscutablement, mais le sens de cette action reste encore discuté.

L'assimilation du phosphore pose des questions analogues : ici encore, les formes organiques ne semblent pas plus efficientes que les composés minéraux ; le rapport Ca/P du régime, les quantités optimales de phosphore ont été récemment très étudiés, mais non l'influence de la nature des formes ingérées.

Les auteurs, en suivant les bilans calciques et phosphorés de Rats blancs en pleine croissance, ont cherché à comparer l'efficacité de quelques composés du calcium et du phosphore, les uns organiques, les autres minéraux, les uns solubles, les autres insolubles : la rétention tend à s'abaisser à mesure que l'animal grandit. Tous les sels calciques utilisés, solubles ou insolubles, se sont avérés susceptibles de couvrir les besoins calciques du Rat blanc, mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'acétylglycocollate, les plus médiocres avec le sulfate; le phosphate tricalcique, le lactate et le carbonate, le phosphate d'éthyle et de calcium viennent s'intercaler par ordre décroissant entre ces deux sels, le gluconate et le glycérophosphate, cependant si utilisés en thérapeutique, venant se placer en bas de l'échelle. Tous les composés phosphorés utilisés, organiques ou minéraux, se sont avérés susceptibles de couvrir les besoins du Rat blanc, le phosphore contenu dans les aliments naturels semblant cependant plus digestible. Il n'y a pas de parallélisme strict entre l'assimilation du calcium et du phosphore ; l'influence des sels calciques joue un rôle considérable dans l'utilisation du phosphore : ainsi le phosphate monosodique détermine un bilan de phosphore meilleur avec le carbonate de calcium, moins bon avec le gluconate, négatif avec le sulfate de calcium.

Il y aurait le plus grand intérêt à poursuivre ces recherches sur l'Homme, la hiérarchie des sels calciques pouvant varier suivant l'espèce expérimentée.

F.-P. Merklen.

Le dosage de l'alcool dans l'air alvéolaire ; son intérêt en médecine légale.

MM. R. Fabre et P. Leheuzey (*Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, janvier-mars 1944, t. XXVI, nos 1-3, p. 49-56) étudient une méthode d'évaluation de l'état d'imprégnation éthylique par l'analyse de l'air alvéolaire qui donne rapidement, par une technique volumétrique, des résultats fort satisfaisants en déterminant simultanément l'anhydride carbonique et l'alcool renfermés dans cet air alvéolaire. Des conditions très précises de prélèvement sont nécessaires pour mettre à l'abri de iverses causes d'erreur.

F.-P. Merklen.

Le Gérant :
Dr André Roux-Dessarps.

Imp. Crété, Corbeil (S.-et-O.). — 12-44. — Dépôt légal n° 122, 4e trimestre 1944
855. — C. O. L. 31 - 1631.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DES ENFANTS EN 1944

PAR

P. LEREBOULLET et Fr. SAINT GIRONS

Comme les années précédentes, et en raison de la place limitée dont nous disposons, nous devons nous borner à quelques sujets d'hygiène et de pathologie infantiles, nous excusant de ne pouvoir faire une revue d'ensemble.

I. — Alimentation du nourrisson.

Un volume paru récemment à la librairie Doin rassemble les « Leçons sur l'alimentation actuelle de l'enfant sain et de l'enfant malade » professées par les chefs de clinique de la clinique médicale des enfants (professeur R. Debré) à l'hôpital des Enfants-Malades. Écrites simplement, sans bibliographie ni documentation excessives, ces conférences contiennent une série de renseignements et d'indications fort utiles sur les aliments et les régimes qui conviennent aux nourrissons et aux grands enfants. On y trouvera, sur l'allaitement au sein, les allaitements artificiels, le sevrage, la façon de nourrir les grands enfants, des conseils précis adaptés aux nécessités de l'heure présente. Les régimes spéciaux pour les enfants malades, la prophylaxie des carences sont étudiés avec soin, et l'on trouvera des recettes de la cuisine de régime de l'hôpital des Enfants-Malades qui tiennent compte des restrictions alimentaires. Ces leçons, tout en restant simples, ne sont pas élémentaires ; on a essayé d'expliquer les bases physiologiques sur lesquelles est fondé tel ou tel régime ; on y expose à la fois les techniques traditionnelles de l'allaitement, du sevrage, de l'alimentation au cours des premières années et les idées modernes qui ont utilement fait subir aux habitudes anciennes de sérieux changements.

Sur le lait actinisé. — Les commissions d'hygiène ont eu à connaître d'une demande présentée par M. de Stoutz (de Grenoble) en vue d'obtenir l'autorisation d'offrir du lait irradié à la consommation sur le marché libre dans une ville déterminée, choisie comme centre d'essai. M. Ed. Lesné, qui fut chargé du rapport, a conclu au rejet de la proposition : le lait irradié, de par ses propriétés antirachitiques, doit être considéré comme un médicament et vendu dans les pharmacies ; devant la pénurie de nos ressources actuelles en lait frais, qui a nécessité la réduction de la ration des enfants, il n'est pas opportun d'en prélever une partie pour la transformer en lait actinisé. Enfin le lait est actuellement très souillé, et toute manipulation serait une nouvelle cause de pollution (*Le Nourrisson*, mai 1944, p. 54).

Les aliments économiseurs de lait. — MM. J. Levesque et R. Jacquot ont expérimenté dans le service d'enfants de la Salpêtrière les aliments capables de remédier à la pénurie actuelle de lait. Ils résument le problème de la façon suivante :

1° Il serait facile de trouver des équivalents caloriques en s'adressant aux hydrates de carbone : mais un régime trop riche en farines, tel qu'il en a été proposé récemment, ne peut être qu'une source de catastrophes et doit être proscrit.

2° Aucun procédé de conservation des graisses n'étant pratique dans un mélange de caséine et de farines, il est obligatoire que tout produit économiseur de lait soit privé de graisses : celles-ci devront être ajoutées à la ration à part, sous forme d'huile de foie de morue.

3° La seule question pratique à résoudre est donc celle des protéines ; trois sources sont possibles et ont été expérimentées par les auteurs : les farines azotées ; les levures ; les caséines et lactalbumines industrielles, qui sont une utilisation rationnelle des quantités considérables de lait écrémé inemployé.

I. Aliments à base de protéines végétales. — Il s'agit avant tout des farines de soja et de tournesol, déjà employées avec succès avant guerre ; les auteurs déconseillent une préparation qu'ils ont essayée et qui associe ces farines en raison de la diarrhée qu'elle provoque souvent, et préconisent la fabrication intensive des produits industrialisés qui ont fait leur preuve depuis longtemps : le soleurouc et le végélact ; il suffit de quantités très modestes de lait sec, puisque, avec 2 kilogrammes de lait sec, on peut faire 100 litres d'un aliment excellent facile à prescrire même aux tout-petits. On aura soin d'imposer deux règles dans le choix du tournesol : un blutage qui laissera au plus 5 p. 100 de cellulose et un désiliçage absolu de la farine.

II. Aliments à base de caséine et de levure. — Les auteurs ont utilisé avec succès un produit obtenu avec un lait écrémé, partiellement décaséiné par le lactate de calcium, hypersucré et additionné de levure ; ils y ajoutaient au moment de de l'emploi VIII gouttes d'huile de foie de morue et 100 milligrammes d'acide ascorbique.

III. Les caséines et lactalbumines. — Contenues dans les quantités considérables de lait écrémé qui sont inutilisées surtout l'été, devraient être récupérées sous forme de lait écrémé caramélisé, « confiture de lait » : 100 litres de lait écrémé mélangés à 40 kilogrammes de sucre, 8 kilogrammes de farine et 2 kilogrammes de levure sont évaporés à 50 p. 100 et fournissent une gelée, dont 40 grammes mélangés à 60 grammes d'eau constituent 100 grammes de lait excellent (*Le Nourrisson*, mai 1944, p. 56).

Le fer dans l'alimentation du nourrisson. — Un important article de P.-L. Marie contient des notions intéressantes pour le nourrisson (*Presse médicale*, n° 13, 8 juillet 1944).

Des causes nombreuses et variées peuvent déterminer un appauvrissement notable en fer chez la femme enceinte et la nourrice : anémies, notamment par hémorragies ; infections diverses, toxicoses de la grossesse. Or tout appauvrissement en fer de la femme enceinte se reflète dans l'approvisionnement de l'enfant : les réserves du fœtus ne se constituent pas. En outre, si le nourrisson reçoit un lait pauvre en fer (lait de sa mère anémiée, ou lait de vache ou de chèvre plus pauvres encore en fer), le déficit en fer s'aggrave. Il est important de prévenir ou de traiter ce déficit en administrant du fer dans les nombreux cas où cette médication peut être opportune.

Sous quelle forme administrer le fer ? Après avoir préféré, avec Bunge, le fer organique, on est revenu au fer minéral ; mais Starkenstein a montré que le fer est résorbé sous forme de chlorure ferreux, le fer trivalent devant être préalablement transformé en fer bivalent. C'est donc le chlorure ferreux stabilisé qu'ont employé avec succès Meilmeyer, Albers et d'autres auteurs, en comprimés de 0,05 à la dose de 0gr,50 à 0gr,60 par jour.

Chez le fœtus, le problème de l'approvisionnement en fer est simple : il suffit d'administrer le fer à la jeune femme toutes les fois que cela semble utile.

Chez le nourrisson, les choses sont moins aisées, car il supporte en général assez mal les préparations ferrugineuses, les vomissements et la diarrhée sont fréquents. Albers préconise le chlorure ferreux associé à l'acide ascorbique, doué de pouvoir réducteur. Mais il est de beaucoup préférable d'enrichir en fer le lait maternel en donnant chaque jour 0gr,60 de chlorure ferreux. Albers recommande cette médication dans les cas suivants : 1° chez toute mère ou nourrice

ayant à élever un prématuré, pendant toute la durée de l'allaitement ; 2° chez toute femme en couches fébricitante, même si la température n'atteint que 58° et ne dure que quelques jours, tant qu'elle allaite et au moins quatre semaines après la cessation de la fièvre, le rétablissement du métabolisme normal du fer demandant longtemps ; 3° chez toute accouchée ayant perdu 500 grammes de sang ou davantage, jusqu'au retour à la normale de la formule rouge ; 4° chez toute femme récemment accouchée fournissant du lait en quantité insuffisante. Albers a essayé en vain d'enrichir eu fer le lait de vache en faisant ingérer à l'animal du chlorure ferreux.

Marcel Lelong et Alfred Rossier ont étudié radiologiquement **la durée du transit gastrique des principaux aliments du nourrisson.** Ils ont ainsi vu ou vérifié que le lait de femme évacue l'estomac en deux heures au maximum, le lait de vache ordinaire en trois heures au minimum. Les facteurs retardant le transit du lait sont par importance croissante le sucrage, l'adjonction de farine (maltée ou non). Le retard est proportionnel à la quantité de sucre ou de farine ajoutée. Le transit le plus long appartient au lait concentré sucré ou à la bouillie lacto-farineuse. Les facteurs accélérant le transit du lait sont : la dilution, le décaséinage, et surtout l'écrémage. L'écrémage explique sans doute la relative rapidité du transit du lait albumineux, qui se trouve un lait pauvre en graisse. L'homogénéisation est aussi un facteur d'accélération. L'acidification n'a pas d'influence nette. Les purées de légumes sans lait, bien tamisés, s'évacuent plus vite que le lait de vache.

Du point de vue de leur transit gastrique, les aliments habituellement consommés par les nourrissons peuvent se classer en trois catégories :

— Aliments à transit rapide (ne dépassant pas deux heures) : lait de femme, petit-lait, lait écrémé, eau (eau pure, eau sucrée, eau salée physiologique, eau de riz, bouillon de légumes).

— Aliments à transit moyen (de deux heures et demie à trois heures) : lait homogénéisé évaporé non sucré, lait albumineux, babeurre simple et farineux, lait sec demi-écrémé, légumes en purée ou en soupe.

— Aliments à transit lent (supérieur à trois heures) : lait de vache entier, lait de vache dilué et sucré, lait de vache coupé de décoction farineuse ; lait de vache acidifié additionné de farine, lait entier ou poudre, lait concentré sucré (*Arch. franc. de pédiatrie*, t. I, n° 5, 1943).

II. — Avitaminoses.

Les restrictions de ces dernières années ont favorisé les avitaminoses de l'adulte et par conséquent du nourrisson. A ce point de vue, il est intéressant de rappeler les constatations de Mme Randoin et de Mlle A. Raffy : examinant des laits de femme en février-mars 1942, ces auteurs ont vu une composition sensiblement normale des substances énergétiques, mais une diminution très nette en vitamines, notamment C, B_2 et A ; de nouvelles recherches leur ont montré que la teneur des laits de femme en vitamine B_2 est encore plus faible pendant la saison froide qu'en été. Malgré les améliorations apportées à la ration des femmes allaitant, leur lait présente encore un déficit en vitamine B_2 de 30 p. 100. Il est indiqué de donner aux nourrissons un supplément de substances particulièrement riches en vitamines B : levures, extraits de foie, extraits de malt, germes de céréales (*Ac. de médecine*, 22 décembre 1942).

Avitaminose A. — La thèse de Mlle M.-L. Alix résume nos connaissances sur cette question (« Avitaminose A et xérophtalmie chez l'enfant », *Thèse de Paris*, 1942, Imprimerie R. Foulon).

La xérophtalmie, forme confirmée de l'avitaminose A, est rare (une dizaine de cas publiés entre 1927 et 1941) ; elle est précédée pendant quatre ou cinq mois de signes généraux : le nourrisson est apathique, indifférent ; sa courbe de poids reste stationnaire, puis décroît ; des troubles dystrophiques apparaissent : pâleur, hypotonie, peau sèche, cheveux secs et cassants, prurit, lenteur de cicatrisation des plaies cutanées, troubles digestifs, anorexie et diarrhée ; des accidents infectieux peuvent survenir : adénoïdites, bronchites d'allure traînante. Chez l'enfant apparaît précocement un trouble subjectif : l'héméralopie. Les lésions oculaires siègent au début sur la conjonctive, réalisant le xérosis épithélial de la conjonctive (simulant une conjonctivite banale), puis elles envahissent l'épithélium antérieur de la cornée, le ramollissant et constituant alors le xérosis cornéen et la kératomalacie, pouvant aboutir à la destruction de l'œil.

Les *formes frustes* de l'avitaminose A sont fréquentes et de diagnostic difficile : formes uniquement digestives ; formes purement dystrophiques ; kérato-conjonctivites accompagnées parfois de blépharite ; certains faits de strabisme. Il est aussi des *formes associées* au scorbut et au rachitisme.

Le diagnostic, malaisé en l'absence des troubles oculaires, repose sur l'enquête diététique, sur la recherche des vitamines dans les urines et leur dosage dans le sang, et sur l'épreuve thérapeutique. Il est facilité par une méthode d'une extrême sensibilité : la recherche des troubles de la transparence de la cornée à l'aide du microscope cornéen et de l'éclairage à fente de Gullstrand.

Le traitement de l'avitaminose A doit être avant tout prophylactique. Il faut se rappeler que la carence en vitamine A peut provenir non d'un défaut d'apport, mais d'un défaut d'absorption intestinale (par diarrhée qu'il faudra traiter) ou d'une impossibilité pour le foie de transformer en vitamine A le carotène (provitamine fournie par les épinards, les pommes de terre, les carottes, les tomates, les laitues, le raisin) : il faut alors traiter les troubles hépatiques.

Le nourrisson au sein est exceptionnellement atteint d'avitaminose A, du moins en temps normal. Le nourrisson qui absorbe une quantité normale de lait frais de bonne qualité n'est pas non plus en état de carence ; mais le lait sec, les laits écrémés, le babeurre sont très pauvres en vitamine A ; les farines en sont privées ; les bouillons de légumes contiennent du carotène. Le traitement consistera donc, toutes les fois qu'une carence est vraisemblable, à enrichir le régime en légumes et corps gras, et surtout à administrer l'huile de flétan et l'huile de foie de morue, à condition qu'on s'adresse à des produits dignes de confiance, titrés biologiquement. Le traitement local des lésions oculaires est accessoire : lavages avec une solution salée à 14 p. 1 000 et instillations plusieurs fois par jour d'huile de flétan ou de foie de morue ; en cas d'infection secondaire, instillation d'argyrol ou de mercurochrome à 1 p. 100.

Avitaminose C. — Le scorbut infantile semble être devenu moins exceptionnel et a fait l'objet de quatre mémoires ou communications.

Deux d'entre eux concernent des cas tardifs. Le petit malade de M. Boisserie-Lacroix (*Soc. de médecine infantile de Bordeaux*, 11 juin 1941) était âgé de vingt-sept mois et a présenté, outre un rachitisme discret, des douleurs spontanées et provoquées des membres inférieurs avec enflure des tibias, une pâleur marquée et de très légères ulcérations gingivales ; la radiographie du tibia montrait une décalcification épiphysaire « en bulle de savon ». Sa mère faisait bouillir longuement et à deux reprises le lait et les bouillies qui lui étaient donnés, à l'exclusion de toute autre alimentation. La guérison fut rapide en administrant *per os* chaque jour 15 centigrammes d'acide ascorbique. Le malade de MM. E.

Sorrel, R.-A. Marquézy et Ch. Bach était âgé de trois ans (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 19 octobre 1943) ; la seule localisation était une hémorragie sous-périostée au niveau du fémur ; l'enfant était soumis depuis plusieurs mois à un régime monotone, nettement déséquilibré, sans fruits ni légumes frais. L'étude biologique a montré l'absence d'acide ascorbique dans le sang et les urines, l'augmentation du temps de coagulation avec caillot plasmatique, la diminution du taux de la prothrombine, le taux normal de l'amide nicotinique dans le sang et de l'hormone corticale dans l'urine. M. M. Fèvre souligne, à propos de cette communication, la nécessité pour les chirurgiens de bien connaître ces formes de scorbut qui sont amenées dans les services avec le diagnostic d'ostéomyélite ou d'arthrite.

M. A. Arondel a étudié le scorbut des nourrissons alimentés au lait de vache (*Le Nourrisson*, mai 1944, p. 58) ; il en a réuni 5 cas en cinq mois et signale une thèse qui, en trois ans, à Rouen, en a rassemblé 10 cas. La symptomatologie de ces faits de scorbut a été typique, et pourtant le diagnostic avait été rarement porté, de sorte que les nourrissons avaient été hospitalisés pour rhumatisme, arthrite suppurée, ostéomyélite, acrodynie. La plupart des enfants avaient des antécédents pathologiques personnels ou familiaux, facteur sur lequel on a déjà insisté pendant la guerre de 1914-1918. Ces nourrissons habitaient Nantes, à une époque où la raréfaction des transports réduisait à trois fois par semaine la distribution du lait de vache dans la plupart des crémeries : d'où pour les mères la nécessité de soumettre à des opérations multiples le lait qu'elles voulaient conserver.

MM. J. Chaptal et A. Biscaye (Montpellier) ont observé un cas d'avitaminose C à forme de dystrophie générale survenu chez un prématuré débile. Ils insistent après A.-B. Marfan sur ce facteur étiologique, qui réduit les possibilités de stockage de la vitamine C maternelle dans l'organisme fœtal pendant la vie intra-utérine : on ne trouvait pas en effet, chez ce nourrisson de huit mois, une carence alimentaire marquée, puisqu'il avait reçu le lait maternel pendant six semaines, puis durant six mois du lait condensé sucré ; il fit du reste une rechute étant nourri au lait de femme, après un traitement insuffisamment prolongé d'acide ascorbique à dose pourtant élevée (10 injections quotidiennes de 100 milligrammes). L'affection a été caractérisée avant tout par l'anorexie et l'arrêt de croissance pondérale avec anémie et œdèmes. Deux autres manifestations cliniques prêtent à des considérations plus spéciales. 1° La fièvre, qui a revêtu deux aspects : *a*, fièvre scorbutique irrégulière, et *b*, fièvre alimentaire en accès fébriles très élevés à chaque tentative d'introduire dans l'alimentation des bouillies de farine ; 2° la diarrhée, qui, d'après Mouriquand, est un « accident inhabituel en clinique humaine », mais qui doit, dans le cas des auteurs, être rattachée au scorbut, étant donnée la rapidité avec laquelle elle a cédé au traitement vitaminique en même temps que les autres signes de l'affection (mémoire à paraître dans *Le Nourrisson*).

La vitamine K et ses applications thérapeutiques. — M. G.-L. Mallez donne sur ce sujet un article d'ensemble (*Le Nourrisson*, novembre 1943, p. 128). La vitamine K est, du point de vue chimique, la 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone. L'adulte a besoin d'en ingérer 1 milligramme par vingt-quatre heures et la trouve dans les épinards, les choux, les carottes, les tomates et l'huile de soja. Elle est indispensable à la coagulation du sang, et sa carence provoque une diathèse hémorragique par hypothrombinémie. D'après Portes et Varangot, 35 p. 100 des mères présentent un taux insuffisant de prothrombine ; or le nouveau-né ne peut en fabriquer immédiatement, sa flore intestinale étant à peu près inexistante ; la prothrombine baisse encore pendant deux ou trois jours ; elle remonte ensuite grâce aux putréfactions intestinales et surtout au colibacille, et remonte en un mois ou six semaines au niveau de l'adulte. De nombreux auteurs pensent que ce facteur joue un rôle essentiel dans la pathogénie des hémorragies du nouveau-né (melæna, hématémèses, hémorragies ombilicales sous-cutanées ou intracraniennes). Pour certains, il y aurait danger d'hémorragie quand la prothrombine est à 20 p. 100 de la normale. La vitamine K agit très rapidement dans la diathèse hémorragique. On l'administre sous le nom de K Thrombyl : solution huileuse dont X gouttes contiennent 1 milligramme de vitamine, ou forme injectable titrant 5 milligrammes par centimètre cube. Comme traitement préventif, on en donne *per os* X à L gouttes à la jeune femme une semaine ou davantage avant l'accouchement, et au nouveau-né III à X gouttes. Comme traitement curatif, il faudra injecter au nouveau-né par voie intramusculaire 1 centimètre cube de la solution.

Cette médication a été également proposée, associée à la transfusion, dans les hémorragies de l'ictère grave familial du nouveau-né : Mlle E. Comte en a publié un cas favorable dans sa thèse (Paris, 1942, A. Legrand et J. Bertrand).

Dans les états toxi-infectieux du nourrisson, M. A. Rossier, à l'aide de la méthode de Meunier, a trouvé une hypothrombinémie marquée accompagnée d'hématémèses abondantes et répétées, parfois d'hémorragies cutanées et muqueuses avec état toxique cholériforme ; toujours le traitement par la vitamine K en injection a provoqué l'arrêt des hémorragies, et deux des huit nourrissons ont guéri contre toute attente. Cette hypothrombinémie peut relever à la fois d'un défaut d'absorption intestinale dû à la diarrhée et à un manque d'assimilation causé par les lésions hépatiques toxi-infectieuses (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 7 décembre 1943).

La microméthode de J.-P. Soulier. — Marcel Lelong, A. Rossier et J.-P. Soulier, utilisant la microméthode de Soulier, ont pratiqué des dosages de prothrombine en série dans le sang de vingt nourrissons atteints d'infections parentérales graves à type toxique ou subtoxique (choléra infantile) et recevant de la vitamine K. La majorité de ces cas concernent des oto-antrites aiguës ou subaiguës. De leur étude ils déduisent les conclusions suivantes :

1° Les infections parentérales à type toxique du nourrisson s'accompagnent d'une hyprothrombinémie qui met le malade en puissance d'hémorragies et commande l'administration préventive de vitamine K ; 2° le retour immédiat à la normale de la prothrombine du sang à la suite du traitement et sa persistance à la normale sont d'un bon pronostic ; 3° la rechute d'une hypoprothrombinémie passagèrement corrigée incite à un pronostic réservé ; 4° le non-relèvement du taux initial de prothrombine après vitaminothérapie est de pronostic fatal ; dans ce cas on doit incriminer un trouble de la formation hépatique de la prothrombine (*Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 26 mai 1944).

Marcel Lelong, A. Rossier, J.-P. Soulier et Le Tan Vinh ont dosé la prothrombine à l'aide de la microméthode de Soulier dans le sang de 18 nourrissons atteints de diverses variétés d'ictère.

Dans l'ictère physiologique, la remontée du taux de prothrombine après la chute des premiers jours se fait chez le nouveau-né ictérique de la même façon que chez le nouveau-né non ictérique pris comme témoin ; dans les deux cas, la réascension vers la normale de la prothrombinémie est parallèle à la réascension du poids. Dans un cas d'ictère prolongé, associé à une anémie curable du nouveau-né, la prothrombine a évolué normalement. Il en a été de même dans un cas mortel d'ictère grave congénital avec érythroblastose : cette affection n'est pas une maladie du foie.

A la constance des taux normaux de prothrombine dans

les syndromes physiologiques ou s'apparentant à la crise physiologique de la naissance s'opposent la variabilité des résultats trouvés dans les ictères pathologiques liés à une hépatite dégénérative (infections, syphilis) ou à une oblitération congénitale des voies biliaires retentissant plus ou moins sur le parenchyme. La résistance de l'hypoprothrombinémie à l'apport de vitamine K paraît, dans ces cas, un test pratique du degré d'insuffisance hépatique (*Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1944).

III. — Les réactions tuberculiniques.

Pendant de longues années on a considéré, chez l'enfant, qu'une réaction tuberculinique positive le restait indéfiniment et qu'une réaction négative (sauf pendant la période anté-allergique et dans les conditions d'anergie) éliminait avec sécurité l'hypothèse de tuberculose. De nombreux travaux récents ont considérablement modifié les notions classiques, et il est important de savoir comment on doit, à l'heure actuelle, interpréter les résultats de ces réactions.

Sur un point précis de technique, tous les auteurs sont d'accord : il ne faut parler de réaction tuberculinique négative que si l'on a pratiqué systématiquement la cuti-réaction, puis l'intra dermo-réaction à concentration croissante jusqu'au centigramme (un dixième de centimètre cube de tuberculine au dixième), et il faut reconnaître que bon nombre de réactions soi-disant négatives ne répondent pas à cette condition essentielle ; peut-être la nouvelle tuberculine concentrée préparée par M. Boquet, de l'Institut Pasteur, simplifiera-t-elle la technique. M. Lelong et A.-C. Maclouf l'ont étudiée par *percuti-réaction* chez 543 enfants ; ils ont simplifiée le manuel opératoire en réduisant le temps de décapage et le temps de friction ; la lecture des résultats est exempte de causes d'erreur, car il n'y a pas de réponses douteuses ; la réaction persistant plus de huit jours, le médecin dispose d'un plus grand délai de lecture ; l'autorisation des parents n'est pas nécessaire ; la sensibilité de la réaction est légèrement supérieure à celle de la cuti-réaction et égale celle de l'intradermo-réaction (*Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1944). Par ailleurs, depuis que P. Brodin et M. Fourestier ont insisté, chez le vieillard, sur la nécessité de vérifier la cuti-réaction aux sixième et huitième jours, la plupart des auteurs conseillent de pratiquer la lecture chez l'enfant aux quatrième et huitième jours (*Presse médicale*, 12 avril 1943, nº 14). Du reste, dans un article tout récent (*Paris médical*, 10 août 1944), MM. A. Cayla et A.-C. Maclouf, ayant constaté que, sur 302 écoliers à cuti-réaction négative, 6 seulement ont réagi de façon positive à l'intradermo-réaction, concluent que la cuti-réaction est suffisante lorsqu'il s'agit d'épreuves pratiquées sur un grand nombre d'enfants.

Pour clarifier autant que faire se peut des faits complexes, nous étudierons successivement les cas de réactions tuberculiniques (R. T.) négatives dans des tuberculoses évolutives incontestables, les faits de R. T. négatives dans des tuberculoses guéries, les R. T. à éclipses chez des tuberculeux, enfin les R. T. devenant positives des mois après qu'elles ont été pratiquées. Nous ferons de nombreux emprunts, dans cet exposé, à l'important article de M. E. Arnould (*Presse médicale*, 18 mars 1944, nº 6).

I. Réactions tuberculiniques négatives dans des tuberculoses évolutives incontestables. — Paretsky (cité par E. Arnould), chez 334 sujets atteints de tuberculose active, enregistre 12 réactions négatives. Musacchio (*ibid.*), sur 1 000 malades, compte 3 faits négatifs. Hedwall a publié récemment 4 observations de tuberculose pulmonaire certaine avec assez bon état général et R. T. négative. Sorrel cite des faits de cet ordre dans des abcès froids tuberculisant le cobaye et dans des tuberculoses ostéo-articulaires incontestables ; et J. Cathala a observé 3 cas de tuberculose intestinale où l'on reconnut seulement à l'autopsie la nature tuberculeuse de l'affection, méconnue du fait de R. T. négatives (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 15 décembre 1942). F. Bezançon, J. Génévrier et A. C. Maclouf apportent 2 cas personnels chez des sujets certainement tuberculeux et citent des faits du même ordre dans l'érythème noueux, la pleurésie, l'adénopathie trachéo-bronchique, la conjonctivite phlycténulaire et la splénopneumonie (*Presse médicale*, 4 septembre 1943, nº 33). L'expérimentation a du reste montré depuis longtemps à Calmette et Guérin que des veaux ayant reçu des bacilles de Koch vivants, mais en petit nombre, peuvent réagir négativement à la tuberculine pendant six mois et davantage ; de même la vaccination par le B.C.G., quand bien même on emploie la voie sous-cutanée ou les scarifications, n'amène pas toujours le virage de la R. T.

De tous ces faits, nombreux et bien observés, on peut conclure qu'une R. T. négative ne permet pas de rejeter absolument le diagnostic de tuberculose quand il est fondé sur d'autres signes de valeur et que, en conséquence, le virage de la R. T. n'est pas forcément le signe d'une installation *récente* du bacille de Koch dans l'organisme humain.

II. Réactions tuberculiniques dans des tuberculoses calcifiées. — « Il est des sujets à réaction négative qui paraissent être porteurs de calcifications pulmonaires. Tissot a signalé 3 cas de cette sorte, Coulaud et Lemanissier 5, Opie et Mac Phedran 46, Crimm et Short 191, Nelson, Mitchell et Brown en ont noté 27 sur 160 porteurs de calcifications (soit 16,9 p. 100) et Dahlstrom 33 sur 377 (soit 6 p. 100). Les calcifications pulmonaires passant très généralement pour des séquelles de tuberculose devant toujours contenir des bacilles, il faut se demander quelle est la signification des réactions négatives enregistrées chez les porteurs de telles lésions. A vrai dire, certaines ombres radiologiques sont parfois trop aisément considérées comme représentant des calcifications, et en outre toutes les calcifications pulmonaires n'ont pas la tuberculose pour origine. Mais, ces réserves faites, il faut admettre la stérilisation, à un moment donné, d'une notable proportion de calcifications tuberculeuses. En effet, plusieurs auteurs étrangers, et chez nous Ameuille, Saenz et Canetti d'abord, A. Dufourt, Brun et Viailler ensuite, se sont assurés directement que, chez des sujets ayant atteint ou dépassé la cinquantaine, la majorité des calcifications ne renferment pas de bacilles vivants. La disparition de ceux-ci entraîne sans doute la cessation de la sensibilité tuberculinique, et c'est ainsi que des porteurs de calcifications d'origine tuberculeuse offrent pourtant une R. T. négative (E. Arnould).

III. Réactions tuberculiniques à éclipse chez les tuberculeux. — Un important mémoire de A. Bergeron, Bucquoy et Beust étudie ces faits (*Presse médicale*, 3 septembre 1942, nº 40). Leurs recherches ont porté sur 745 garçons de cinq à quinze ans suivis longuement au sanatorium de Villiers-sur-Marne. L'intradermo-réaction était pratiquée tous les trois mois ; 17 d'entre eux qui présentaient une réaction positive à l'entrée ont cessé de réagir à un ou plusieurs des essais ultérieurs, puis ont donné le plus souvent de nouveau des réactions positives ; 6 de ces sujets ne présentaient aucun signe apparent clinique ou radiologique de tuberculose évolutive ou cicatricielle ; ils étaient donc en état de *tuberculose-infection* et non pas de *tuberculose-maladie* ; la réaction tuberculinique est demeurée négative ; on peut leur appliquer l'hypothèse d'Ameuille, Saenz et Canetti : ils ont perdu leur pouvoir de réaction à la tuberculine parce qu'ils ont totalement guéri une infection tuberculeuse assez légère pour n'avoir déterminé aucune lésion décelable. Mais cette hypothèse ne vaut pas pour les 11 autres sujets ; 7 d'entre eux présentaient des

lésions ganglio-hilaires légères non évolutives ; et, si 3 de ces garçons quittèrent le sanatorium avant de voir une troisième réaction, les 4 autres furent observés assez longtemps pour qu'on pût constater une réaction positive sans aucune modification de leur état général ou local. Enfin quatre enfants présentaient encore des signes de tuberculose pleurale ou pulmonaire évolutive ; un des pleurétiques quitta bientôt Villiers, mais l'autre y demeura et sa réaction redevint positive. Un des tuberculeux pulmonaires cessa classiquement de réagir à la tuberculine quand il devint cachectique ; mais le second, qui ne cessa de s'améliorer, donna successivement deux réactions positives, une négative, puis une positive. Les auteurs font remarquer que la disparition, le plus souvent transitoire, de l'allergie tuberculinique n'est que le cas extrême des variations considérables d'intensité des intradermo-réactions ; celles-ci sont très fréquentes et vont, chez le même enfant, de la simple papule rouge à la réaction phlycténulaire, et même à la petite escarre cutanée.

Dans d'autres faits, plus nombreux, il y a disparition *durable* de la sensibilité tuberculinique : E. Arnould cite les cas isolés et très bien observés dus à H. Koch, à Nobel et Seidmann, à Paisseau, Valtis et Kayem, à Anzen, à Chevalley. Sur 410 enfants de un à quinze ans ayant offert une R. T. positive, Viethen en a trouvé 8 qui, au bout de deux à quinze ans, présentaient une R. T. négative, Paretsky a observé 80 cas analogues après un délai de une à trois années. Keller et Kampmeier ont vu 102 étudiants en médecine à réaction positive au début de leurs études fournir au cours de celles-ci 21 cas de réaction négative. Ljung, sur 453 écoliers à R. T. positive, en a trouvé 37 qui, après une à huit années, ne réagissaient plus. Enfin Dahlstrom, à Philadelphie, sur 2 490 sujets à R. T. antérieurement positive, a constaté que 276, pour la plupart enfants ou adolescents et sans images radiologiques anormales, ont présenté plus ou moins longtemps, en cinq à quinze ans, une R. T. négative.

De ces faits on peut rapprocher les constatations expérimentales de J. Bretey qui, inoculant au cobaye un seul bacille tuberculeux, a obtenu l'infection tuberculeuse et des réactions allergiques fugaces (*Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 13 novembre 1943).

IV. Réaction tuberculinique devenant positive longtemps après le moment où elle a été pratiquée. — Il s'agit là de faits fort curieux qui ont été constatés récemment avec toute la précision désirable.

Mlle de Heyman et M. R. Barré (Rennes) ont observé ce phénomène dans 5 cas où sa constatation a été facilitée par le fait qu'il s'agissait d'étudiants en médecine ou d'élèves infirmières. Une allergie cutanée très précoce s'y trouve mise en évidence dans des conditions spéciales : elle se manifeste sur d'anciennes scarifications pratiquées bien avant toute infection tuberculeuse, effacées depuis longtemps. Les auteurs distinguent ce virage spontané des apparitions retardées, des virages retardés, des virages provoqués de tuberculino-réactions. Attirant l'attention une fois de plus sur le danger des stages hospitaliers pour les étudiants non allergiques, ils pensent que ces virages multiples de R. T. antérieures sont souvent le premier signe d'une primo-infection sévère. Du point de vue biologique, ces observations posent le problème de la persistance de la tuberculine au lieu d'injection et de l'aptitude du tissu cutané à fournir des réactions allergiques plus ou moins intenses (*Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 13 novembre 1943).

Le fait de M. Fourestier concerne un sujet de vingt-deux ans, asthmatique, chez lequel les R. T. avaient toutes été négatives : huit mois après, en pleine santé, en dehors de toute action thérapeutique, sans nouvelle sommation tuberculinique, les deux intradermo-réactions antérieurement négatives (brute et au dixième) deviennent fortement positives ; une cuti-réaction pratiquée à ce moment se montre positive après quarante-huit heures. M. Fourestier cite deux faits analogues qui lui ont été indiqués par M. Boquet : E. Wassen et B. Sevedin injectent dans le derme de lapins 3 à 6 milligrammes de tuberculine incorporée à de la lanoline et de la cholestérine ; huit jours après, ces lapins reçoivent dans la veine des bacilles tuberculeux ; quinze jours après l'inoculation, vingt-trois jours après l'intradermo-réaction à la tuberculine, une forte réaction hyperémique se dessine autour de celle-ci. A. Kristenson a fait les constatations suivantes : cinq infirmières non allergiques reçoivent dans le derme plusieurs injections de 0^cc^,1 de tuberculine au dixième à deux ou trois reprises, toujours aux mêmes endroits et à deux ou trois jours d'intervalle. Pas de réaction. En même temps, elles subissent une inoculation dermique de 0^cc^,5 de B.C.G. Un à deux mois plus tard, une réaction tuberculinique nette apparaît aux points d'injection de tuberculine. De même, avec Michèle della Torre, M. Fourestier a constaté la révélation spontanée sous l'influence de la vaccination par le B.C.G. de tuberculino-réactions cutanées antérieurement négatives et pratiquées plusieurs mois auparavant. On peut admettre de ces faits que la zone dermique est restée imprégnée de tuberculine et qu'elle a été sensibilisée par l'injection bacillaire ultérieure, ou, chez le malade de M. Fourestier, par une primo-infection tuberculeuse.

V. Interprétation de ces faits. — Il est malaisé, pour les faits complexes que nous venons d'exposer, d'arriver à une interprétation simple. A ce point de vue, il n'est pas sans intérêt de signaler les recherches de M. Gautrelet sur le mécanisme de la cuti-réaction à la tuberculine (*Presse médicale*, 22 avril 1944, n° 8). Des travaux antérieurs lui avaient démontré que la réaction de Schick peut être modifiée, intensifiée ou supprimée chez le cobaye comme chez l'homme par l'adjonction de produits divers ($CaCl^2$, KCl, pituitrine, spartéine, adrénaline, histamine). Les mêmes recherches sur la cuti-réaction humaine lui ont donné des résultats en pratiquant des C.-R. à l'eau distillée ou *histaminée* et à la tuberculine seule ou *histaminée* chez des tuberculeux allergiques ou non. Il a constaté que, chez certains tuberculeux à cuti-réaction négative, on obtient une réaction positive avec la tuberculine histaminée ; ces résultats doivent être rapprochés de ceux de P.-H. Anglade (*Soc. d'études sur la tuberculose*, 13 novembre 1943), qui a obtenu chez l'enfant, dans 30 cas, des modifications de la cuti-réaction dans le sens de la diminution et même de la suppression en faisant prendre par la voie buccale un *antihistaminique* (2339 RP). Et Gautrelet, s'appuyant aussi sur ses expériences sur la réaction de Schick chez le cobaye, sur celles de Freund, conclut qu'il s'agit de modification du système réticulo-endothélial : tout se passe comme si le bacille de Koch sécrétait une toxine qui réagirait plus ou moins sur la circulation périphérique, déterminant ou non une réaction cutanée par l'intermédiaire du système réticulo-endothélial.

VI. Conclusions. — 1° Un premier fait est actuellement indiscuté et incontestable : toute R. T. positive indique avec certitude que le sujet est en puissance de tuberculose.

2° Une R. T. négative n'élimine pas avec certitude la tuberculose actuelle ou antérieure, en dehors même de la période anté-allergique et des faits d'anergie. Un sujet complètement guéri peut cesser de réagir. Il serait intéressant, au cas de réaction négative, d'employer la tuberculine histaminée, comme l'a essayé M. Gautrelet : peut-être diminuerait-on ainsi le nombre des R. T. négatives.

En pratique, les R. T. gardent une importance certaine, comme l'ont encore montré F. Bezançon, Boulenger et

Maclouf chez 7 000 écoliers parisiens observés en 1944 (*Échos de la médecine*, juin 1944).

VII. La réaction de Baldwin-Gardner-Willis. — Quand on constate chez un sujet le premier virage de la R. T., on ne peut en inférer avec certitude qu'il s'agit chez lui d'une primo-infection : il peut en effet avoir fait, des années auparavant, une infection bacillaire restée inapparente et, l'ayant guérie, avoir négativé sa R. T.

Les constatations expérimentales de Baldwin-Gardner et Willis ont démontré que la durée de la période anté-allergique du cobaye neuf est plus longue que celle du cobaye désensibilisé. On en a déduit que toute période anté-allergique raccourcie était synonyme de négativation. Ainsi posséderait-on un véritable test de détection. Il permettrait l'extériorisation de l'allergie occulte et, en même temps, indiquerait le passé tuberculinique de tel ou tel sujet. On pourrait ainsi classer les sujets non réagissant en deux catégories : les sujets n'ayant jamais été contaminés et les négativés.

MM. A. Courcoux, P. Boulenger et A.-C. Maclouf ont poursuivi l'étude de ce phénomène chez 86 jeunes filles parisiennes qu'ils devaient vacciner au B.C.G. (*Paris médical*, 5 décembre 1943, n° 53, et *Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, 13 novembre 1943). Ils pratiquaient des R. T. au neuvième jour après le B.C.G., étant donné que celui-ci fait virer la R. T. à partir du quinzième jour. Dans 80 cas la réponse a été nulle ; dans 2 cas réponse douteuse. Chez 3 autres sujets, réponse douteuse avant le B.C.G. et érythème plus étendu après. Enfin, dans un cas, induration franche de 6 millimètres de diamètre. Les auteurs concluent que le phénomène de B.-G.-W. est très rarement constaté chez l'adolescente du sexe féminin.

IV. — La vaccination par le B.C.G.

La vaccination par le B.C.G. a fait l'objet de trois mémoires émanant de M. Bariéty et J. Le Melletier (*Le Nourrisson*, septembre 1942, analysé dans *Paris médical*, 10 février 1944), de L. Nègre et J. Bretey (*Le Nourrisson*, mars 1944) et de A. Courcoux, P. Boulenger et A.-C. Maclouf (*Presse médicale*, 20 mai 1944, n° 10). Tous trois traitent de la vaccination par scarifications (dérivée de celle qu'avait préconisée Sol Roy Rosenthal [de Chicago] à l'aide de piqûres cutanées multiples) proposée par L. Nègre et J. Bretey. Presque constamment on obtient le virage tuberculinique, surtout si l'on utilise une suspension de B.C.G. plus concentrée que jusqu'ici et contenant 75 à 100 milligrammes par centimètre cube. Le nombre des scarifications semble de première importance : L. Nègre et J. Bretey recommandent trois scarifications chez le nourrisson et six chez le grand enfant et l'adulte. A. Courcoux, P. Boulenger et A.-C. Maclouf soulignent que la persistance de l'allergie dépend moins de la *dose* que du *nombre des portes d'entrée*.

Les indications de la vaccination par le B.C.G. ont été diversement comprises. M. Bariéty et J. Le Melletier distinguent : 1° les sujets appartenant à un milieu tuberculeux et 2° ceux qui vivent dans une famille saine. Dans la *première catégorie*, il faut, à défaut de séparation rigoureuse, vacciner les enfants soit dès la naissance et réaliser l'isolement jusqu'à l'apparition d'une intradermo-réaction franchement positive au milligramme, ou vacciner les enfants plus âgés après avoir vérifié le caractère négatif de l'intradermo-réaction au milligramme et même au centigramme. Il faut revacciner si la réaction à la tuberculine n'a pas viré au bout de quatre à huit semaines. Bien entendu, la séparation prolongée reste la mesure prophylactique essentielle et indispensable. Au contraire, un enfant, surtout s'il est déjà grand, peut être rendu à sa famille après vaccination efficace s'il est exposé au contact d'un tuberculeux non habituellement bacillifère. Cette éventualité constitue, pour Bariéty et Le Melletier, la meilleure indication de la vaccination par le B.C.G.

En milieu sain, la vaccination ne présente pas le même caractère d'urgence. Mais elle reste fort utile, étant donnée la fréquence des tuberculoses familiales longtemps méconnues et des contagions extra-familiales. « La fréquence et la gravité de la tuberculose des nourrissons sont assez grandes pour justifier la vaccination systématique au début de la vie. » On la pratiquera par scarification après reprise du poids de naissance et en dehors de tout épisode pathologique. On surveillera chaque mois l'apparition de l'allergie et on revaccinera à un ou deux ans les sujets dont les réactions tuberculiniques seront redevenues négatives.

V. — Diphtérie.

Vaccination antidiphtérique. — Cette importante question a fait l'objet de nombreuses communications à la *Société de pédiatrie de Paris* (18 janvier, 21 mars et 19 avril) émanant de M. R. Rendu (de Lyon), qui est le seul à la critiquer, et de MM. R. Marquézy, R. Clément, J. Cathala, M. Lamy, Ed. Lesné, Boulenger-Pilet, L. Huber, M. Lelong, G. Paisseau, H. Grenet, J. Comby, Génévrier, L. Tixier, Fr. Saint Girons. Il faut également citer les publications à l'*Académie de médecine*), toutes favorables, dues à A. Besson (Paris, 2 mai 1944), à M. Poulain (Lyon, 9 mai 1944) et à M. Basse et Mlle Dauvé (Eure-et-Loir, 23 mai 1944).

L'*efficacité* de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon semble indiscutable ; il est impossible de la chiffrer arithmétiquement, car on ignore le nombre exact des sujets qui lui échappent. Personne ne discute qu'elle ait supprimé la diphtérie dans les milieux fermés, où la vaccination est pratiquée avec une particulière sévérité ; mais, en outre, M. Ed. Lesné a constaté les mêmes résultats dans plusieurs collectivités d'enfants depuis que l'on exige avant l'admission un certificat de vaccination ; et l'un de nous a publié le fait suivant : dans un collège parisien comprenant plus de 600 élèves, internes et externes, une récente épidémie a frappé deux des cinq élèves non vaccinés, plus deux professeurs, et a respecté les autres.

Les *défaillances* de la vaccination sont également indiscutables ; on peut observer des diphtéries chez les vaccinés ; elles sont rares et généralement bénignes, la mortalité étant absolument exceptionnelle. Presque toujours ces défaillances sont dues à des vaccinations incorrectes, incomplètes ou, plus souvent encore, au manque d'injection de rappel. On ne peut nier que dans certains cas, fort rares, une vaccination irréprochable soit incapable de déterminer l'immunité, le sujet étant hors d'état de réagir efficacement à l'injection d'anatoxine. Ces faits doivent être connus des médecins et même des familles pour que ne se répètent pas des incidents du genre de celui-ci, observé récemment par l'un de nous : croup grave ayant obligé à la trachéotomie chez un enfant de quinze ans ; ses parents avaient cru impossible toute diphtérie, étant donnée une vaccination récente et correcte, et avaient attendu huit jours avant de provoquer un examen médical.

L'*âge* de la vaccination mérite d'être envisagé : MM. Lamy, Laffaille et Mlle Pauliac estiment qu'il faut vacciner avant l'âge scolaire : deux ans est déjà un âge trop reculé ; il faudrait faire une première vaccination à dix-huit mois, une injection de rappel à cinq ans, et à sept ans une vaccination triple associée.

L'emphysème sous-cutané généralisé dans la diphtérie laryngée. — MM. M. Janbon, J. Chaptal et J. Andréani

(Montpellier) étudient à propos de deux faits personnels cette complication, signalée par Trousseau, et dont ils ont relevé quelques cas dans la littérature. Dans la plupart de ces faits, les constatations faites ne permettent aucune conclusion sur le mécanisme de l'emphysème sous-cutané ; dans une de leurs observations, les auteurs ont pu saisir sur le vif l'enchaînement probable des faits : présence de fausses membranes dans les bronches et obstruction d'une de ces dernières, comme en fait foi le moule fibrineux expulsé ; constitution brutale de foyers d'atélectasie et d'emphysème ; rupture d'alvéoles distendues et inondation médiastinale par l'air. Deux voies s'ouvrent à lui : il peut cheminer jusqu'au hile par les espaces péri-broncho-vasculaires comme l'ont montré Berkelcy et Coffen ; il peut, si la rupture est sous-pleurale, s'infiltrer entre la corticalité pulmonaire et le feuillet viscéral, qu'il décolle de proche en proche jusqu'au hile (G. Paisseau et Mme Teyssier-Commerson). Dans cette observation, en face d'une dyspnée importante, inspiratoire et expiratoire, les auteurs ont instauré une thérapeutique d'urgence qui a donné les meilleurs résultats (peut-être grâce à la sulfamidothérapie préventive) : suppression de l'obstacle pharyngé par trachéotomie ; drainage de l'air médiastinal par l'incision large avec dilacération du tissu conjonctif de l'espace sous-sternal (*Arch. franc. de pédiatrie*, t. II, n° 1, 1944).

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE

PAR

G. MOURIQUAND, G. WENGER et A. BERTOYE

C'est aux recherches de von Gierke et de Van Creveld qu'on doit l'individualisation d'une curieuse affection, la surcharge glycogénique du foie.

Ultérieurement, d'autres recherches étendirent cette surcharge glycogénique à d'autres organes, associée au foie ou même isolée. C'est la maladie glycogénique.

Celle-ci s'intègre dans le cadre plus vaste des polycories dont le terme créé par Debré en 1934 englobe l'accumulation de diverses substances métaboliques : glycogène, lipides, phospholipides même (obs. de Bondet-Boucomont, *Paris médical*, 4-7 février 1942) dans un organe, aboutissant à son hypertrophie.

Ces polycories enfin rentrent dans la synthèse encore plus vaste des thésaurismoses, qui groupe toutes les maladies par surcharge.

Nous avons eu l'occasion d'observer de façon très complète un cas de maladie glycogénique du foie qui paraît particulièrement typique. Ce fait n'est pas très fréquent, car les observations assez nombreuses qui ont été publiées surtout à l'étranger pèchent souvent soit par l'absence de biopsie hépatique, soit par celle de tests biologiques, et, dans une affection dont les cadres nosologiques sont encore un peu flous, où la pathogénie est discutée, il n'est pas sans intérêt d'apporter des documents précis.

OBSERVATION.

Résumé. — Enfant de quatorze ans présentant une hypotrophie staturale et pondérale, un retard sexuel important. Aspect cylindrique du tronc contrastant avec la gracilité des membres. Asthénie musculaire. Énorme foie indolore. Hypoglycémie, acétonurie, absence d'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline.

Biopsie de foie : surcharge en glycogène.

Service du professeur Mouriquand. Observation n° 2547.

Le jeune B... Henri, quatorze ans, est envoyé dans le service de la clinique infantile, le 4 août 1942, par le médecin-lieutenant Vallée, pour hypotrophie staturale, gros foie et troubles digestifs.

Rien d'important à noter dans ses antécédents héréditaires. Sa mère a eu deux fausses couches, de deux et quatre mois, mais le Bordet-Wassermann est négatif dans son sang.

L'enfant a trois frères et une sœur en bonne santé.

Lui-même est né à terme après un accouchement normal et pesait 4 kilogrammes à la naissance. Nourri au sein pendant six mois, puis sevré par suite d'un abcès du sein chez sa mère, sa croissance, normale jusque-là, devient irrégulière au cours de son allaitement artificiel.

Il fait ses premiers pas vers vingt-deux mois, mais ses membres restent grêles, rendant la marche difficile et la fatigue rapide. Le ventre est très gros.

Les parents signalent des troubles digestifs remontant à la petite enfance. Jusque vers l'âge de dix ans, vomissements acétonémiques survenant après chaque repas, immédiatement après l'ingestion alimentaire. Depuis quatre ans, on note seulement des selles fréquentes, deux ou trois par jour, mais normales, très souvent post-prandiales.

Son développement intellectuel est normal, l'enfant est dans les premiers de sa classe.

A l'entrée. — Enfant de quatorze ans nettement en dessous du poids et de la taille normaux. Il pèse 24 kilogrammes et mesure 1m,21.

L'examen montre un aspect général un peu particulier. Le thorax est globuleux sur un cou très court. Les membres sont grêles et sans grande force. Étendu, l'enfant pour se relever doit s'aider de ses mains.

Ses dents sont normales, mais deux sont en position palatine.

Le développement sexuel est en retard. Pas de signes de puberté ; les testicules ne sont pas dans les bourses.

L'examen abdominal montre un ventre étalé, considérablement augmenté de volume, avec hypertrophie énorme du foie, qui, de consistance lisse et uniforme, descend jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure et donne une matité de la base droite.

La rate n'est pas perçue.

Les examens cardio-vasculaire, pulmonaire, nerveux sont négatifs. Le cœur, en particulier, n'est pas hypertrophié.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 5 août 1942, le professeur Mouriquand confirme les signes d'examen ci-dessus et note que le développement sexuel de l'enfant est celui d'un sujet de huit ans.

L'abdomen est asymétrique du côté droit, sans ascite.

La rate n'est pas hypertrophiée, mais la palpation abdominale est gênée par une certaine infiltration de la paroi, permettant cependant de sentir un foie énorme dont la matité verticale est de 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Le facies est arrondi, un peu lunaire, mais non nettement myxœdémateux. La base du nez est un peu aplatie. Pas de dents de Hutchinson, ni de dents crénelées. Le cou paraît un peu raccourci ; le dos est arrondi. Thorax et dos forment une manière de tonnelet.

On perçoit le corps thyroïde.

L'enfant étendu sur le dos se relève avec difficulté, mais les moyens employés ne sont pas ceux d'une myopathie, plutôt ceux d'une asthénie. Il faut noter que l'enfant se fatigue très vite.

Le 5 août 1942 : sédimentation globulaire, 20 p. 100.

Le 7 août 1942 : Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke, négatifs.

Coefficient de Maillard = 10.

Présence d'acétone dans les urines ; ni sucre, ni albumine.

Glycémie = 0,70 p. 100.

Métabolisme basal, diminution de 10,20 p. 100.

Sang, cholestérol = 2^{gr},14 p. 100.

Réaction de Takata négative.

Le 12 août 1942 : hyperglycémie provoquée.

A jeun, 0^{gr},96 p. 100.

1 heure après ingestion de glucose, 1^{gr},61 p. 100.

2 heures après ingestion de glucose, 1^{gr},45 p. 100.

Les radiographies osseuses montrent une certaine transparence du squelette au niveau du fémur et des os de la jambe, avec un léger retard de soudure des cartilages de conjugaison.

Le 14 août 1942 (Dr Dechavanne) : devant l'aspect clinique de l'enfant, on pense à une polycorie hépatique.

Les examens de laboratoire semblent bien plaider dans ce sens, en montrant un trouble des divers métabolismes :

Cholestérol nettement augmenté, glycémie variable, hyperglycémie provoquée dépassant nettement la normale.

Le 20 août 1942 (Dr Wenger) : l'enfant est repris par sa famille. Le diagnostic le plus probable est celui de *polycorie hépatique*. Mais on peut difficilement l'affirmer en dehors d'une biopsie hépatique, bien que les épreuves de laboratoire et l'aspect clinique soient favorables à ce diagnostic.

Le 29 décembre 1942 : trois mois après son premier séjour, l'enfant revient se montrer. Il a suivi un traitement à l'extrait thyroïdien.

Poids, 25^{kg},100.

Taille, 1^{m},22.

Le foie est toujours gros, débordant de 13 centimètres le rebord costal, à 3 centimètres en dehors de l'ombilic.

L'enfant a bon appétit, mène une vie normale et travaille bien en classe. Il ne peut courir, s'essouffle facilement et a mal aux jambes. L'allure générale est identique, avec des organes génitaux toujours rudimentaires. Les testicules sont de la grosseur d'une petite amande.

Donc, même état, avec seulement une petite reprise de poids.

Le 9 mars 1943 : poids, 24^{kg},300.

Taille, 1^{m},22.

Le 10 septembre 1943 : l'enfant rentre pour un deuxième séjour à l'hôpital.

Il mange bien et a pris du poids (28 kilogrammes).

Taille, 1^{m},23.

Le foie est de taille exactement semblable. Les organes génitaux non modifiés. Les testicules sont dans les bourses, mais ont tendance à remonter. Ils n'ont pas grossi (taille d'un haricot).

Le traitement depuis le mois de mars a été le suivant : une série d'injections de Bévitine, d'Hépatrol, puis prise d'un comprimé par jour d'acide ascorbique.

On refait une série complète d'examens :

Sédimentation, 20 p. 100.

Urée dans le sang, 0,58 p. 100.

Cholestérol dans le sang, 1^{gr},20 p. 100.

Hymans-Van den Berghe, réaction directe négative ; réaction indirecte, 0,2 unité.

Glycémie, 0,71 p. 100.

Coagulation du sang (en tube) : début, 4'25" ; fin, 9'15".

Taux de prothrombine, normal.

Taux de fibrinogène, 1^{gr},50 p. 100.

Métabolisme basal, diminution de 11 p. 100.

Dans le sang : azote total protéinique,		11,78.
	— sérine,	7,10.
	— globuline,	4,68.
	sérine,	46,50.
	globuline,	39,52.
	protéines totales,	79,02.
Rapport sérine/globuline,		1,43.

Hyperglycémie provoquée par l'adrénaline à jeun, 0,70 p. 100.

Absorption de 100 gouttes d'adrénaline au 1/1 000 sur un morceau de sucre.

1 heure après, 0,70 p. 1 000.

2 heures après, 0,74 p. 1 000.

3 heures après, 0,67 p. 1 000.

Donc légère hypoglycémie avec épreuve négative.

Radiographies du crâne et des membres sans aucune modification.

Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke négatifs.

Le 25 septembre 1943 : les parents ayant accepté une *biopsie du foie*, l'enfant passe dans le pavillon du professeur Santy, qui a bien voulu se charger de la pratiquer. L'intervention est faite sous anesthésie générale sans incidents. Le foie apparaît volumineux, l'incision ayant passé au niveau de son bord inférieur. Ce dernier est mousse et ne présente pas l'aspect tranchant habituel à ce niveau. La coloration est sensiblement normale. Sur un fond rouge violacé se voient des étoiles jaune pâle. L'exérèse d'un fragment gros comme une noisette est pratiquée au bistouri électrique.

Suites opératoires très simples.

L'examen du fragment prélevé est effectué par le professeur Noël.

Les différents fragments montrent un parenchyme hépatique qui est le siège d'une surcharge glycogénique intense. Dans presque toute l'étendue des lobules, on rencontre des cellules d'aspect clair, souvent optiquement vides, ou occupées par de larges vacuoles claires. Ces cellules semblent se fusionner par endroits et même disparaître, laissant de larges lacunes à l'intérieur du parenchyme.

Beaucoup de noyaux sont homogénéisés, en pycnose et même en cariolyse. Cette altération signe une lésion assez profonde de la cellule hépatique et montre qu'il s'agit là plus que d'une surcharge banale, mais d'une lésion parenchymateuse. Il n'existe pas de lésions inflammatoires.

Les lésions se résument en une surcharge glycogénique intense comme on en observe dans certaines maladies de surcharge. *Polycorie possible.*

Dosage du glycogène d'un fragment hépatique = 185 p. 1 000.

Le 30 octobre 1943 : l'enfant est repris par ses parents.

Revu le 13 avril 1944, il va bien, a pris 3 centimètres depuis le mois de septembre 1943 et 1 kilogramme de poids. Le foie paraît avoir très légèrement diminué : à 3 centimètres à droite de l'ombilic, il dépasse de 12 centimètres le plastron costal, alors qu'il dépassait de 13 centimètres à l'examen précédent.

Ce cas paraît très typique de la maladie glycogénique du foie. Si elle semble apparaître dès les premières semaines de la vie, elle n'est presque toujours reconnue et nettement diagnostiquée que beaucoup plus tard.

Le signe essentiel est donné par une hépatomégalie considérable, qui est bien souvent le signe révélateur de l'affection ; le gros foie est lisse, indolore, de consistance normale, déforme l'abdomen, qui fait saillie en avant, surtout du côté droit, phénomène encore accentué par une certaine ensellure lombaire.

La rate n'est pas hypertrophiée, et il n'y a presque jamais de signe d'insuffisance hépatique.

L'aspect de l'enfant est aussi assez particulier, la face est ronde, joufflue, enfantine, le nez paraît petit, le tronc revêt l'aspect en tonnelet contrastant avec l'aspect des membres qui sont grêles, ainsi que les fesses. Il y a de gros bourrelets adipeux au niveau du bassin et du pubis. Le retard statural et pondéral est plus ou moins accentué. Le retard sexuel est fréquent. Notre sujet à quatorze ans en paraissait huit par la taille et l'aspect des organes génitaux.

La démarche est maladroite, l'hypotonie musculaire est généralisée, elle est peut être liée à l'infiltrat glycogénique du muscle.

L'interrogatoire de notre petit malade permet de retrouver cette hypotonie musculaire dès la première année. L'enfant a commencé à marcher à vingt-deux mois. Il s'est toujours vite fatigué, ne participant pas aux jeux de ses petits camarades.

A côté de ces signes majeurs, on peut parfois trouver de petits signes relevant de l'hypoglycémie chronique : appétit marqué, surtout appétence pour les hydrates de carbone ; manifestations convulsives survenant dans les premières années de la vie ; ou des signes d'acidocétose : odeur acétonémique de l'haleine, acétone dans les urines, crises de vomissements acétonémiques, comme en a présenté notre malade.

Enfin on peut voir parfois des symptômes permettant de penser à une insuffisance endocrinienne. En général, il s'agit d'une « empreinte endocrinienne » assez vague : anomalie de la pilosité, signe d'insuffisance thyroïdienne (le métabolisme basal de notre sujet était un peu diminué), modification de la selle turcique.

Quant au psychisme, il est sensiblement normal, tempérament affectif, sensible, a-t-on dit ; l'intelligence est normale ; notre sujet est dans les premiers de sa classe.

A cet ensemble clinique se superpose un *syndrome biologique* particulier.

Hypoglycémie à jeun, les chiffres varient de 0gr,20 à des chiffres presque normaux.

Après ingestion de glucose, les résultats sont variables : hyperglycémie prolongée.

Courbe biphasique avec deux maxima séparés par une chute glycémique.

Courbe aplatie et prolongée.

Le phénomène le plus caractéristique est la durée anormale de la réaction et l'absence de glycosurie au cours de l'épreuve.

La recherche de l'hyperglycémie adrénalinique est considérée par certains auteurs (Mme Lamotte-Barillon, *Thèse Paris*, 1940) comme une épreuve essentielle.

Elle est négative ou très faible dans la majorité des cas. Mme Lamotte-Barillon rejette du cadre des glycogénoses hépatiques toutes les observations d'hépatomégalie dans lesquelles la réponse à l'adrénaline a été positive. Nous verrons pourquoi en discutant la pathogénie. Cependant, quelques observations cliniques avec biopsie hépatique signant la glycogénose hépatique s'accompagnent d'hyperglycémie adrénalinique normale (obs. de Harnapp, 1936 ; obs. de Karlztrom, *Acta Pediatrica*, 1938, vol. XX, t. IV).

Dans notre observation, il n'y a pas eu d'hyperglycémie après injection d'adrénaline.

La sensibilité à l'insuline est très grande, quelques unités peuvent provoquer une chute importante avec signes de précoma.

Il y a élévation du taux du glycogène sanguin.

Tels sont les signes de dérèglement du métabolisme glucidique.

Le métabolisme lipidique, dont on connaît les relations étroites avec le précédent, est également troublé.

La cétonurie est un des signes biologiques fondamentaux, l'injection d'adrénaline l'augmente, la surcharge sucrée la diminue.

Le cholestérol est augmenté en général, les lipides totaux augmentés. Le sang est parfois lactescent.

Par contre, le métabolisme des protides ne paraît pas touché : urée normale, protides sanguins normaux.

Il n'y a pas de signes biologiques d'insuffisance hépatique.

L'évolution est, le plus souvent, favorable. Elle se chiffre par années. Les enfants mènent une vie presque normale et, après un temps plus ou moins long, on assiste à une rétrocession des signes cliniques. La puberté est d'installation tardive, mais il semble qu'à partir de ce moment là le foie régresse assez rapidement.

Les signes biologiques persisteraient plus longtemps.

Le diagnostic positif de la maladie glycogénique est à la fois clinique : un gros foie isolé chez un enfant à l'habitus tel que nous l'avons décrit, — et biologique : aucun signe d'insuffisance hépatique, aucune réponse glycémique à l'adrénaline.

Lorsque tous ces facteurs sont présents, le diagnostic est certain.

Mais il est parfois difficile de pouvoir rechercher les signes biologiques, car il faut se souvenir qu'on a souvent affaire à des enfants jeunes, chez qui les examens sanguins répétés sont difficiles à pratiquer.

Nous ne discuterons pas le diagnostic avec les réticulo-endothélioses : maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick, maladie de Hand Schuller-Christian, leur évolution est généralement rapide, l'hypertrophie de la rate accompagne celle du foie.

Mais le gros foie solitaire peut être syphilitique ou néoplasique.

Nous avons récemment vu un nourrisson porteur d'un très gros foie chez qui une laparotomie exploratrice montra un kyste intra-hépatique d'origine non hydatique ; cependant la glycémie normale ne nous permettait pas facilement de penser à la glycogénose hépatique.

Il existe des cirrhoses avec hypoglycémie s'accompagnant d'un minimum de signes d'insuffisance hépatique sans sphénomégalie.

Il y a enfin encore chez l'enfant des hypertrophies hépatiques chroniques dont la nature reste obscure, et il nous semble qu'il ne faut pas, devant tout gros foie solitaire qui ne fait pas sa preuve étiologique, faire un diagnostic de polycorie sans preuve biologique certaine.

Évidemment une biopsie ou, à la rigueur, une ponction du foie apportent la conviction.

La biopsie fut faite chez notre malade, qui présentait déjà tous les signes cliniques et biologiques requis, et confirma le diagnostic.

Cependant on ne peut pas toujours facilement impo-

ser cette intervention chirurgicale, généralement bénigne, mais parfois délicate, à un enfant qui présente aux yeux de sa famille un bon état de santé avec seulement un foie augmenté de volume. Plus l'enfant est jeune, plus les épreuves de laboratoire sont malaisées à faire. Ainsi parfois le diagnostic peut rester hésitant, surtout chez le nourrisson, et ce n'est qu'en suivant un enfant pendant des années qu'on acquerra la conviction du diagnostic. Il faut être difficile afin de garder un cadre très précis à la maladie glycogénique.

Nous signalerons enfin qu'à côté des surcharges glycogéniques du foie on peut trouver des surcharges lipidiques (Debré, Semelaigne et Gilbrin, Grenet, Leveu et Mourrut) dont le tableau clinique est le même et le syndrome biologique caractérisé par l'hypoglycémie et l'absence d'acétonurie. D'autres surcharges peuvent se voir et seront probablement reconnues ultérieurement

La pathogénie de la maladie glycogénique n'est pas encore complètement élucidée Un fait est certain, c'est la résistance anormale du glycogène stocké dans le foie. On ne peut le plus souvent pas le mobiliser pendant la vie par les injections d'adrénaline. Il ne se détruit pas aussi facilement après la mort que normalement. Plusieurs théories sont en présence.

1° Pour Van Gierke et Van Creveld, le glycogène de la maladie polycorique conserve les propriétés du glycogène fœtal, qui est extrêmement stable : c'est la théorie de la persistance d'un état fœtal.

2° Pour d'autres, il s'agirait d'une lésion des centres nerveux infundibulo-tubériens qui commandent au métabolisme des glucides.

3° Pour Debré, il semble qu'il faille chercher dans le sens d'un désordre hormonal la cause de la maladie. C'est à quoi s'est attachée Mme S. Lamotte-Barillon dans sa thèse (Paris, 1940), thèse expérimentale très documentée, à laquelle nous renvoyons pour le détail de toute cette partie pathogénique.

Il ne semble pas que le pancréas soit en cause, bien qu'on connaisse les hépatomégalies du diabète infantile (Mauriac, Mouriquand et Charleux). Anatomiquement en tout cas on n'a jamais trouvé à l'autopsie d'adénome langerhansien, ou d'altération notable du pancréas.

S'il ne s'agit pas d'hyperinsulinisme, peut-il s'agir d'hypofonctionnement surrénalien ? Il ne semble pas non plus, car il n'existe aucun des autres signes cliniques classiques de l'insuffisance surrénalienne.

Par contre, le lobe antérieur de l'hypophyse paraît devoir être incriminé, ou plus exactement la région hypophyso-tubérienne, la glande ne pouvant être séparée de ses corrélations nerveuses.

Les expériences très précises de Mme Lamotte-Barillon faites dans le laboratoire de Kepinov lui ont permis de mettre en évidence dans le sérum normal la présence d'une hormone glycogénotrope hypophysaire qui, en présence d'adrénaline, détruit le glycogène du foie de grenouille.

Or, dans la maladie glycogénique, il existe d'après ses recherches une carence de cette hormone. En l'absence de cette hormone, l'adrénaline ne peut se fixer sur le foie et détruire le glycogène. C'est cette carence qui serait responsable de l'accumulation et la non-utilisation du glycogène hépatique de la maladie glycogénique. Cette théorie pathogénique nous paraît particulièrement séduisante.

Si on l'accepte, il faut accepter aussi l'importance capitale du test de l'absence d'hyperglycémie après injection d'adrénaline et rejeter de la maladie glycogénique toutes les surcharges glycogéniques des organes simples, ainsi qu'un grand nombre de polycories cardiaques avec gros cœur isolé qui s'accompagnent d'une réponse hyperglycémique normale à l'adrénaline.

Malheureusement, dans quelques observations peu nombreuses, mais très précises, avec examens histologiques de fragment hépatique, on trouve une hyperglycémie normale après injection d'adrénaline, Ce sont là des faits qui ne cadrent pas avec la théorie de Mme Lamotte-Barillon, et il faudra sans doute de nouvelles recherches afin de préciser cette question. Il faudra surtout multiplier les observations précises qui sont encore trop rares actuellement, mais le deviendront moins lorsque le clinicien connaîtra mieux cette curieuse affection.

Quant au traitement, son imprécision relève de l'imprécision pathogénique. Nous avons vu que l'évolution spontanée était généralement favorable à longue échéance.

Toutes les thérapeutiques envisagées jusqu'ici ont paru peu efficaces. Il est vrai que nous ne possédons en France que peu d'extraits hypophysaires vraiment actifs. Nous avons essayé chez notre malade des extraits thyroïdiens, car son métabolisme basal était légèrement abaissé. Ils ne paraissent pas avoir eu d'effet marqué.

On a préconisé, outre l'extrait de lobe hypophysaire antérieur, des extraits pluriglandulaires, des vitamines. Van Creveld propose l'administration de choline *per os*, en raison de son action sur la dégénérescence graisseuse du foie chez les animaux de laboratoire. L'alimentation riche en hydrocarbones et pauvre en graisse paraît spontanément adoptée par les malades. Elle n'amène pas de modification de l'état humoral.

L'AGITATION ET L'INSOMNIE DU NOUVEAU-NÉ

PAR

le Dr Maurice LUST

Médecin en chef du Centre de Puériculture.

Je viens d'observer récemment deux nouveaux cas d'hyperthermie alimentaire résultant de l'ingestion l'un de lait, l'autre de babeurre desséché.

Leur symptomatologie correspond aux données devenues classiques : hyperthermie sans autre symptôme que la soif, l'agitation et la peau sèche. Retour à la température normale par l'administration d'eau ou de dilution normale du lait sec. Toutefois, le cas de fièvre de lait sec mérite de retenir notre attention par un détail intéressant.

Voici le résumé de cette observation :

Enfant âgé de trois mois, pesant 5 600 grammes, dont la température oscille entre 37°,5 et 39°,5 depuis plusieurs semaines.

Les parents se plaignent de l'état d'excitation constante de l'enfant, qui aurait fait à quelques reprises de petites convulsions. Le sommeil est très mauvais, l'enfant se réveille quinze à vingt fois au cours de la nuit, en poussant des cris déchirants. Il hurle, au reste, également une bonne partie de la journée.

L'enfant augmente régulièrement en poids, parfois jusqu'à 180 grammes par jour. A part un petit épisode de dyspepsie, les selles témoignent d'une digestion parfaite.

L'examen clinique ne montre aucun signe pathologique, si ce n'est une agitation tout à fait anormale. Le regard de

l'enfant est anxieux et semble exprimer la souffrance. Les urines ne contiennent aucun élément anormal à l'examen chimique et microscopique. Le régime de l'enfant consistait en biberons de 100 grammes d'eau additionnée de 20 p. 100 de lait en poudre et de 5 p. 100 de sucre.

L'administration de deux biberons de 150 grammes d'eau fait immédiatement baisser la température à la normale, l'enfant devient sage, calme et dort toute la nuit.

On reprend le régime au lait sec en donnant 6 biberons de 150 grammes d'eau additionnée de 10 p. 100 de poudre de lait. L'enfant reste calme et la température normale.

Désirant confirmer le diagnostic, on rend à l'enfant 20 grammes de lait en poudre par biberon, mais on dilue cette quantité de poudre dans 175 grammes d'eau. La température ne s'élève pas, mais l'enfant redevient agité, anxieux et ne dort plus. Le retour au régime de 150 grammes d'eau additionnée de 10 p. 100 de lait sec rend à l'enfant le calme et le sommeil.

Plusieurs auteurs ont noté cet état d'agitation pouvant aboutir à des convulsions chez les enfants atteints d'hyperthermie alimentaire (Debré, Lelong, Schreiber, Finkelstein, Corcan et Klein) ; j'ai moi-même été spécialement frappé par cette attitude de l'enfant dans le cas que j'ai publié dans les *Archives de médecine des enfants*. A trois reprises la température était redevenue à la normale à la suite d'administration de biberon d'eau. L'enfant, qui était grognon et difficile lorsqu'il avait de la fièvre, devenait gai et gentil dès que la fièvre disparaissait.

Certains auteurs ont cru pouvoir attribuer partiellement la fièvre à l'agitation de l'enfant sans chercher à en expliquer la cause. Finkelstein dit que l'agitation de l'enfant n'a lieu qu'après l'ascension thermique. Corcan et Vallette sont du même avis. Or l'enfant dont nous relatons l'observation présentait de l'agitation et de l'anxiété sans fièvre.

L'hyperthermie se produisait lorsque la ration quotidienne contenait 120 grammes de lait sec et 600 grammes d'eau sucrée. La température est normale avec une ration de 90 grammes de lait sec et 900 grammes d'eau, elle reste normale avec une ration de 120 grammes de lait en poudre et 1 050 grammes d'eau, mais, dans cette dernière éventualité, l'enfant est agité et perd le sommeil.

Remarquons que les dilutions sont dans les trois alternatives de 20, 10 et 11,4 p. 100, et que dans les deux dernières la ration de liquide dépasse largement les minima admis.

Nous aurions voulu traduire ces quantités en calories et connaître les proportions de sels de sodium et de protides, mais le lait utilisé était une fabrication de guerre. Le fabricant n'a pas pu m'en donner la composition, probablement parce qu'il l'ignore lui-même.

***

Avant d'émettre une hypothèse sur les causes de cet état d'agitation, rappelons la cause des fièvres alimentaires.

La fièvre de lait sec fut attribuée d'abord au taux élevé des sels de sodium contenus dans le lait sec. Ce fut l'hypothèse que j'émis en 1927, me basant sur des travaux allemands étudiant les fièvres de sel.

Diverses études expérimentales, et notamment celles de Rietchel en Allemagne, de Garot et Gottchalk en Belgique, ont prouvé que les fièvres de sel étaient très dissemblables dans leur symptomatologie de la fièvre du lait sec.

La fièvre du lait sec fut attribuée ensuite à la concentration anormale des protides dans les régimes pyrétogènes. Ce fut la théorie émise par Rietschel en 1923, par L.-A. Hoag et ses collaborateurs en 1927, reprise par Debré et Marcel Lelong, et ensuite par Schæffer en 1931.

Ce fut un clinicien français, Caussade, de Nancy, qui, avec un de ses élèves, au cours d'expériences absolument démonstratives pratiquées en 1929 et 1930, mit le point final à la discussion. La fièvre observée chez le nourrisson élevé au lait sec n'est ni une fièvre protéinique, ni une fièvre saline, mais résulte d'une concentration trop élevée des deux produits.

Caussade a pu provoquer à volonté de la fièvre chez des nourrissons sains en leur administrant soit un régime au lait sec ou concentré en quantité exagérée par la dilution, soit un régime de lait normal auquel il ajoutait de la caséine et du chlorure de sodium en quantités égales à celles qui se trouvaient dans le régime au lait sec pyrétogène. Ni l'adjonction de caséine, ni celle de sel donnés isolément ne furent hyperthermisantes. Pour obtenir une fièvre alimentaire sans perte de poids, la condition *sine qua non* est de donner une ration suffisamment concentrée en protides et en sels de sodium.

Il faut ajouter que les expériences de Corcan et Klein ont montré qu'une ration très concentrée avec restriction d'eau provoque, outre la fièvre et l'agitation, une perte de poids, quelquefois du ralentissement de la circulation capillaire, de la glycosurie, cylindrurie et leucocyturie.

Les expériences de Caussade ont montré que la fièvre était plus ou moins proportionnelle à la quantité de poudre de lait contenue dans la ration.

Cette fièvre n'est pas supprimée par l'administration d'antipyrine ; les bains chauds et les enveloppements humides accentuent le déséquilibre thermique (Rietschel). Les hypodermoclyses ont peu d'effet et les ingestions ou injections d'eau physiologique, pas d'effet sur l'hyperthermie (Hoag et ses collaborateurs).

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que seuls certains enfants sont « prédisposés » à faire de l'hyperthermie alimentaire. Il semble que cette prédisposition résulte d'un fonctionnement défectueux chez certains enfants de la concentration uréo-sécrétoire.

Il semble très probable que l'agitation et le manque de sommeil que témoignent les enfants recevant une ration protidique et de sodium supérieure à la normale, et qui sont déficients dans la concentration uréique des urines, résultent d'une sensation de soif.

Schmitt, à cette époque assistant de Rietschel, éprouva sur lui-même les effets de l'hyperthermie alimentaire. Ayant ajouté à un régime bien équilibré 300 grammes de caséine qui donnaient une ration totale de 2 900 calories avec 1 650 centimètres cubes d'eau y compris l'eau des aliments. La température monte dès les premières vingt-quatre heures à 38°,1 pour atteindre le lendemain 38°,9. Pendant ce temps, la soif fut intense. Il fut noté un volume d'urine dépassant 1 600 centimètres cubes (il oscillait autour du litre pendant les six jours préparatoires à l'expérience). La respiration cutanée était augmentée, et il y eu même un peu de transpiration visible. A la fin du deuxième jour, il but deux litres d'eau. Une sudation intense se produisit avec abaissement de la température qui redevint à la normale.

Schmitt ne signale comme symptôme subjectif qu'une soif intense et ne parle pas du sommeil. Il semble bien que l'agitation, le nervosisme, les réveils constants et les cris des nourrissons qui font de l'hyperthermie alimentaire sont l'expression d'une soif intense et inassouvie.

Nous avons cru intéressant de relater cette observation et d'y ajouter ces quelques commentaires, car il

arrive que des nourrissons présentent sans hyperthermie des symptômes d'agitation et de réveils fréquents pendant le sommeil sans que nous ne puissions attribuer cet état à une cause formelle. Il serait intéressant de rechercher dans ces cas si la ration n'est pas trop riche en protides et en sels de sodium proportionnellement peut-être à la quantité de liquide.

Index bibliographique.

Rapports et discussions sur les fièvres alimentaires au Congrès de Strasbourg, 1931.

Les rapports de C.[1] Schæffer et de Corcan et Klein sont suivis d'une bibliographie très complète.

A cet index, il faut ajouter :

L. Alhoag, H. Rivkin, S. Levine, J. Wilson, T. Berlinger, C. Weigele et Anderson, A study of alimentary « Protein fever ». Ainsi que les discussions qui ont suivi cette communication au 33e meeting de l'American Pediatric Society, mai 1927.

M. Pehu, Sur la fièvre de lait sec (*Le Lait*, juillet-août 1932).

L. Garot, Gulko et Gottchalk, Recherches sur l'action du chlorure sodique chez le nourrisson (*Revue française de pédiatrie*, t. XIV, no 6, 1938, p. 545).

R. Debré et M. Lelong, Les fièvres alimentaires du nourrisson (*La Presse médicale*, 20 juin 1931).

M. Lust, Un cas d'hyperthermie prolongée à la suite d'une alimentation avec du lait frais concentré (*Archives de médecine des enfants*, t. XLIII, mars-avril 1940).

Mme I. Marcelot-Siguier, Les régimes alimentaires et la fonction rénale chez le nourrisson (*Thèse de Paris*, 1938).

LA PLEURÉSIE PURULENTE A STAPHYLOCOQUES CHEZ LE NOURISSON DE MOINS DE TROIS MOIS

PAR

Marcel LELONG, A. ROSSIER, Mlle GARNIER, LANGE et SOULIER

Après les exemples déjà rapportés par Ribadeau-Dumas, Spence, Michalowicz, Lereboullet et Joseph Auzépy, l'existence chez le nourrisson de la pleurésie purulente à staphylocoques dorés est connue. En l'espace de treize mois, nous en avons observé 9 cas ; ces 9 cas nous paraissent mériter quelques remarques.

Dans cette étude, nous n'envisageons que le nourrisson, et même que le tout petit nourrisson, de moins de trois mois, la plupart de nos enfants ayant de un mois et demi à deux mois et demi.

Une première notion se dégage de notre série de faits : à cet âge de la vie et pendant la même période de temps, nous n'avons observé de pleurésies purulentes qu'à staphylocoques dorés ; ce n'est qu'après trois mois que nous avons noté les autres agents microbiens de la pleurésie purulente, pneumocoques ou streptocoques. Il y a donc une véritable électivité du staphylocoque pour le **premier trimestre de la vie.**

De plus, le germe en cause a, dans tous nos cas, toujours été la variété *dorée* du staphylocoque.

Les nourrissons frappés sont, initialement, des nourrissons normaux, en bon état de nutrition : un seul d'entre eux était débile, d'ailleurs léger (2 820 grammes à la naissance). Il s'agit donc avant tout d'une infection apportée par le milieu.

La localisation pleurale n'est jamais réellement primitive, même quand elle le paraît cliniquement. Dans un cas préexistait une localisation cutanée nettement staphylococcique et qui était un anthrax typique. Dans les autres cas, on avait noté une otite (3 cas) ou une infection pulmonaire avec otite (5 cas). L'infection pulmonaire était à forme de broncho-pneumonie commune dans 2 cas, d'œdème subaigu du poumon dans 3 cas.

Les **signes généraux** sont habituellement nets, mais de degré variable. La fièvre, souvent modérée, peut manquer ; la courbe de poids n'est franchement modifiée qu'à la phase terminale. Par contre, une pâleur cireuse nous a paru constante, coïncidant souvent avec une anémie aux environs de 2 500 000 globules rouges, avec chute marquée de l'hémoglobine, leucocytose et polynucléose.

Les **signes fonctionnels**, également nets, orientent vers l'idée d'une affection thoracique : la toux, la dyspnée, la cyanose ne manquent pas. Elles peuvent être impressionnantes ; elles peuvent aussi n'être évidentes qu'au cours des manipulations imposées à l'enfant pas l'examen. On peut même à cet âge observer une expectoration purulente : dans 2 cas, nous avons noté le rejet de petits crachats purulents, fourmillant de staphylocoques dorés et constituant une véritable *vomique*. Mais tous ces signes indiquent plus la localisation pulmonaire associée que la localisation pleurale.

Cette localisation ne mérite cependant pas la réputation de latence qui lui est généralement faite. Dans tous les cas, nous avons pu dépister des **signes physiques :** c'est affaire d'examen systématique et minutieux.

Comme on l'a déjà dit, le seul signe qui compte est la matité avec résistance au doigt. Une percussion légère peut toujours la mettre en évidence et déceler le skodisme sous-claviculaire qui l'accompagne constamment en avant. La règle diagnostique est, chez le tout petit nourrisson, de ponctionner systématiquement toutes les matités, même quand cette matité s'accompagne du souffle tubaire le plus intense et des râles bulleux les plus sonores et les plus nombreux.

L'examen radiologique montre une opacité diffuse, que la première ponction transforme en une image hydro-aérique avec niveau liquide.

La ponction, en pleine matité et en pleine opacité, ramène un liquide abondant (20 à 50 centimètres cubes), séro-purulent ou purulent verdâtre, plus ou moins épais, parfois floconneux, avec des fausses membranes qui peuvent obstruer l'aiguille. On est amené à la renouveler trois ou quatre fois.

L'évolution, qu'il faut suivre au jour le jour, est marquée par des complications :

L'abcès pariétal est quasi constant à l'un des points de ponction. Il forme un nodule inflammatoire qui reste parfois localisé, mais peut aussi s'étendre et former de vastes décollements cutanés. Il n'a cependant pas habituellement une influence défavorable. Au contraire même, dans un cas, nous l'avons vu frayer la voie à un empyème « de nécessité » ; il a suffi d'agrandir au bistouri la fistule — qui communiquait avec les bronches — pour amener la guérison par cette pleurotomie improvisée.

L'antrite suppurée complique souvent l'otite qui a précédé ou accompagné la pleurésie. Elle sera d'autant plus latente que les signes pleuro-pulmonaires attirent toute l'attention et rendent compte à eux seuls de l'aggravation du tableau de toxi-infection. C'est dire

combien il sera difficile, dans ces conditions, de poser l'indication de l'antrotomie, intervention d'ailleurs bien aléatoire chez ces enfants poly-infectés.

La **néphrite** est très fréquente : elle est attestée par l'albuminurie, la leucocyturie, la cylindrurie. Dans un cas mortel, l'autopsie nous a montré de gros reins blancs ; nous n'avons pas rencontré le classique *abcès péri-rénal.*

Nous n'avons pas observé les localisations *ostéomyélitiques* réputées comme fréquentes.

Les **hémorragies** ne sont pas rares (hématémèses noires, purpura : 2 cas). Lorsqu'elles existent, nous avons toujours noté une hypoprothrombinémie marquée ; mais celle-ci peut exister même sans hémorragies. Le non-relèvement de l'hypoprothrombinémie malgré le traitement par la vitamine K est d'un pronostic fatal.

Au total, sur nos 9 nourrissons, 5 sont décédés et 4 ont guéri. Parmi les 4 guéris, l'un est mort, quatre mois après, d'un *abcès du cerveau* à staphylocoques dorés ; pendant cette longue période intermédiaire, l'apparence de bonne santé fut complète.

Au point de vue anatomique, nous devons souligner la constance des lésions pulmonaires et, parmi celles-ci, la fréquence des abcès multiples du poumon. Ce sont ces lésions suppurées du poumon, diffuses ou localisées, qui commandent le pronostic et le traitement. La pleurésie siège dans la grande cavité ; c'est une pleurésie en galette, à grand enkystement.

Au point de vue **thérapeutique,** notre tactique fut essentiellement opportuniste. Les sulfamides ordinaires n'ont pas eu d'influence sur l'évolution ; les sulfamides iodés ont peut-être exercé une action favorable. L'anatoxine staphylococcique, utilisée dans 5 cas, n'a pas démontré son efficacité ; elle n'a causé aucune réaction nuisible. L'oxygénothérapie continue, aidée des toniques généraux et cardiaques, a été la base du traitement général.

Les indications de la pleurotomie sont le point le plus délicat de ce traitement local.

Un fait paraît hors de doute : il ne faut jamais y recourir d'emblée, précocement, même — et peut-être surtout — lorsqu'on est en présence d'un épanchement abondant rapidement constitué. L'enfant, cyanosé, anhélant, en proie à une toux incessante à la moindre manipulation, succomberait à coup sûr de choc opératoire.

La pleurotonie doit être différée et précédée d'une ou plusieurs ponctions évacuatrices. Les avantages de celles-ci nous ont toujours paru considérables. La ponction sera obligatoirement faite sous écran, l'enfant bien immobilisé dans un cadre mobile type Aimé permettant le repérage de la collection dans toutes les positions. L'aiguille doit en effet être enfoncée au point déclive. Il est parfois nécessaire, lorsque le pus est épais, d'introduire un second trocart à la partie supérieure de la poche gazeuse qui surmonte le niveau liquide. Cette précaution permet en outre de pratiquer un lavage pleural avec une solution de Dakin ou, mieux, de sulfamide soluble. L'épanchement sera ainsi totalement vidé, la plèvre mise « à sec », et l'on verra le poumon revenir partiellement à la paroi (à moins de perforation pulmonaire) ; en même temps, la dyspnée se calme et le facies de l'enfant se transforme.

Dans les cas heureux, le liquide ne se reproduit plus au bout d'une ou de plusieurs ponctions. Plus souvent, il se reproduit — moins abondamment toutefois — et l'on pourra alors, sur un terrain mieux préparé, terminer le drainage de la collection par une pleurotomie. Celle-ci, pratiquée après repérage lipiodolé du cul-de-sac pleural, sera nécessairement une intervention très rapide, *a minima,* sans résection costale, véritable ponction au bistouri suivie de l'introduction d'un drain.

Les résultats ont été dans l'ensemble moins mauvais que ne pouvait le faire craindre une infection aussi grave chez de si jeunes enfants. La pleurotomie, d'une part, n'a pas toujours été indispensable à la guérison. Elle n'a pas été d'autre part, en elle-même, une intervention redoutable puisque, sur les 5 cas opérés, nous n'avons enregistré qu'une mort opératoire, et 2 morts dont l'antrite associée et l'abcès pulmonaire sous-jacent étaient vraisemblablement responsables. Avec ou sans pleurotomie, la guérison est survenue dans un peu plus d'un tiers des cas.

En résumé, la pleurésie purulente à staphylocoques dorés tient une place éminente parmi les infections parentérales du moins de trois mois. Elle n'est pas latente et, à condition d'attacher de l'importance à la moindre matité et de ponctionner systématiquement les matités dépistées, son diagnostic est faisable. Enfin, dans un tiers des cas, la pleurésie purulente à staphylocoques du moins de trois mois peut guérir.

Hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Enfants-Assistés).

SUR UNE MICROMÉTHODE DE DOSAGE DE LA PROTHROMBINE [1]

PAR

Jean-Pierre SOULIER

Interne des hôpitaux de Paris.

La vitamine K joue un rôle important dans la coagulation : elle est indispensable à la synthèse de la prothrombine par la cellule hépatique. Seul un dosage de prothrombine permet d'apprécier une déficience en vitamine K, qu'il s'agisse de carence d'absorption (par défaut de sels biliaires dans l'intestin, ou par altération de la muqueuse) ou de carence d'assimilation hépatique. Les méthodes de dosage de la prothrombine sont très nombreuses. Si l'on met à part la méthode électrophotométrique de Meunier, qui nous paraît impropre au dosage de la prothrombine (2), les méthodes se ramènent à deux types : Méthode de Quick (et variantes), où l'on ajoute de la thromboplastine au plasma ; méthode de Dam et Glavind, où la thromboplastine est ajoutée à un sang hépariné.

La microméthode suivante utilise de la thromboplastine. Elle est, en quelque sorte, une combinaison de la méthode de Quick et de la coagulation sur lame (méthode de Milian [3]).

Rappelons le principe des méthodes avec thromboplastine. La coagulation résulte de l'action de la thrombine sur le fibrinogène qui aboutit par combinaison de la prothrombine et de la thromboplastine en présence d'ions calcium. Les modifications du calcium ne peuvent influencer le temps de coagulation. Le taux de fibrinogène est rarement en cause et peut être mesuré par des méthodes pondérales simples. Restent seulement deux variables,

(1) Ce travail a été effectué avec l'aide du « Fonds d'Études de la Société médicale des hôpitaux de Paris ».

(2) Voy. *Thèse de Paris*, J.-P. SOULIER, La prothrombine et la vitamine K (Imprimerie Busson, actuellement sous presse).

(3) MILIAN, *Société médicale des hôpitaux*, 28 juin 1901.

la prothrombine et la thromboplastine. Si, dans un sang qui coagule normalement en six à huit minutes, on met un excès dosé de thromboplastine, on obtient un temps minimum de coagulation, « temps de Quick » ou « temps de prothrombine » qui est directement en relation avec le taux de prothrombine, du sang (normalement de douze secondes environ à l'étuve à 37° pour une thromboplastine très active). Il faut agir à température constante et avec une thromboplastine étalonnée sur du plasma décalcifié que l'on recalcifie au moment de la mesure.

Pour nous libérer des facteurs température et thromboplastine d'activité constante, nous prenons un témoin à chaque mesure. D'autre part, nous mettons en contact immédiat une goutte de sang et une goutte de thromboplastine sur une lame, ce qui nous dispense de faire une ponction veineuse, de décalcifier le sang et recalcifier le plasma. Cette technique, que nous avons pratiquée plus de deux mille fois, nous avait été suggérée à l'origine par Létard.

Exposé de la microméthode (1). — Elle utilise un chronographe, des lames parfaitement dégraissées, de fins agitateurs de verre.

Insistons sur la nécessité d'une solution de thromboplastine extrêmement active, car nous opérons non pas à l'étuve, mais à la température ordinaire. Ceci est essentiel pour que la coagulation s'effectue brusquement et soit de lecture facile.

Il est aisé de préparer de la thromboplastine en épuisant de la substance cérébrale par de l'acétone. La poudre de cerveau ainsi obtenue et conservée à 0° est dissoute dans du sérum physiologique. Le moyen pour obtenir une thromboplastine très active est de la préparer rapidement (en moins de dix heures) et à température relativement basse (à moins de 15°).

Il faut une thromboplastine coagulant un sang normal à la température ordinaire en moins de trente secondes.

Sur une lame dégraissée et rigoureusement propre, déposer deux gouttelettes de thromboplastine à l'aide d'une pipette Pasteur. On s'attachera à obtenir toujours des gouttelettes de volume égal de 1 à 2 millimètres de diamètre.

Prélever du sang par piqûre un peu profonde, faite au talon chez le nourrisson, au doigt chez l'adulte; une pénétration de 2 millimètres environ est nécessaire pour qu'une goutte de sang soit obtenue facilement par pression douce pratiquée à distance du point de piqûre.

Lorsque la goutte de sang a atteint *un volume double au minimum* de la gouttelette de thromboplastine, on met en contact les deux gouttes en tenant horizontalement la lame sous la goutte de sang.

Le contact des deux gouttes marque le début de la mesure, un aide déclenche le chronographe.

Immédiatement, avec un agitateur tenu à portée de la main, on mélangera les deux liquides. Cette opération essentielle, qui devra être pratiquée sans perte de temps a deux objets : celui de mélanger intimement thromboplastine et sang, celui d'étaler la goutte pour permettre la lecture.

L'étalement sera tel que la surface occupée devienne environ le triple de la surface initiale, soit 8 à 10 millimètres.

La lecture se fait sur la lame retournée pour éviter les reflets lumineux sur la convexité de la goutte. On bascule régulièrement la lame au-dessus d'un fond blanc *très lumineux* et l'on observe le déplacement toujours net du centre de la goutte plus opaque. Ce déplacement se ralentit et le centre de la goutte s'immobilise brusquement : c'est la fin de la mesure, on stoppe le chronographe.

Cette mesure est pratiquée systématiquement deux fois et les résultats sont comparés :

Tantôt le même chiffre est retrouvé ;

Tantôt il diffère d'une ou deux secondes, et il suffit de prendre la moyenne des deux chiffres.

Exceptionnellement il diffère de plus de deux secondes, il suffit alors de pratiquer une troisième mesure.

Une semblable mesure est faite chez un témoin. Nous obtenons ainsi deux temps à comparer, soit, par exemple, cinquante secondes pour le malade et vingt-cinq secondes pour le sujet témoin. Il est deux façons de traduire cet allongement du temps de prothrombine :

— Soit en *pouvoir de coagulation* (méthode de Smith, méthode de Kato et Poncher)

$$= \frac{\text{Temps du malade}}{\text{Temps du témoin}} \times 100 ;$$

— Soit en *taux de prothrombine*, qui nécessite un étalonnage à l'étuve et se traduit par une courbe.

Nous préférons ce deuxième procédé, et nous avons établi à l'étuve une série de courbes. Pour les détails concernant cet étalonnage et sa légitimité, nous renvoyons à notre thèse. Bornons-nous ici à constater que, dans l'exemple pris ci-dessus, nous aurons un pouvoir de coagulation abaissé de 50 p. 100, tandis que le taux de prothrombine est de 22 p. 100. Ces deux termes ne sont donc pas à confondre.

Valeur et intérêt de la microméthode. — La précision est la même que celle de la méthode de Quick, c'est-à-dire à 10 p. 100 près pour les taux supérieurs à 50 p. 100, à 1 ou 2 p. 100 près au-dessous de 50 p. 100, c'est-à-dire dans la zone nettement pathologique.

Les reproches faits souvent à la coagulation classique du sang par le procédé de la lame sont l'imprécision de la lecture, car le sang se coagule progressivement, et les erreurs dues aux phénomènes de dessiccation et de surface qui hâtent la coagulation.

Ces reproches ne sont plus valables pour notre microméthode. La thromboplastine brusque la coagulation et en rend la lecture facile. Cette coagulation s'effectuant en moins d'une minute, les phénomènes de dessiccation n'ont pas le temps d'intervenir. Enfin, les phénomènes de surface sont les mêmes pour la coagulation du sang témoin et sont ainsi éliminés.

La valeur de la méthode est affirmée par les arguments suivants :

1° Identité des temps de prothrombine trouvés le même jour chez des témoins différents.

(Depuis plus d'un an que nous prenons des témoins variés, plus de 300 sujets sains examinés ont toujours montré des taux normaux, c'est-à-dire des temps de prothrombine inférieurs à trente secondes).

2° Identité des résultats obtenus par cette technique et celle de Quick, ce qui ne peut étonner, puisque la microméthode dérive directement de la méthode de Quick.

La comparaison de ces deux méthodes, utilisant l'une le plasma, l'autre le sang capillaire, nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

Ni le nombre d'hématies (anémie ou polyglobulie),

Ni la proportion d'oxyhémoglobine réduite (cyanose périphérique) ne modifient le taux de prothrombine du plasma.

La polyglobulie habituelle et souvent considérable du nouveau-né ne nous a pas empêché de trouver des taux

(1) J.-P. Soulier, *Société de biologie*, 11 mars 1944.

de prothrombine très abaissés dans les trois premiers jours de la vie, comme par les autres méthodes.

Enfin, dans tous les cas où l'état hépatique permettait à la vitamine K d'exercer son action, nous avons pu suivre la remontée régulière du taux de prothrombine.

La principale objection théorique à l'exactitude de la méthode pourrait être que le rapport sang-thromboplastine n'est pas déterminé avec rigueur. Pour nous rendre compte de l'importance des erreurs provoquées par de mauvaises estimations dans la grosseur des gouttes, nous avons étudié les variations des temps de prothrombine lorsqu'on modifiait les proportions respectives de sang et de thromboplastine.

En disposant sur une même lame cinq gouttelettes de thromboplastine d'un volume égal exactement dosé par micropipette, nous avons ajouté des gouttes de sang prélevées chez un même sujet témoin. Les gouttes de sang étaient mélangées avec chaque goutte de thromboplastine dans les proportions suivantes :

1/2 1 1,5 2 et 3

Les temps respectifs obtenus furent les suivants en secondes :

35 28 26 25,5 25

D'où l'on pouvait conclure que *plus l'excès de sang était important, plus les écarts de mesure devenaient minimes.* Entre une goutte de sang double et une goutte triple de celle de thromboplastine, l'écart est seulement d'une demi seconde, alors qu'entre une goutte égale et une goutte de volume moitié moindre l'écart est de sept secondes.

C'est pourquoi nous avons recommandé de prélever une goutte de sang double *au minimum* de celle de thromboplastine.

Les *avantages* de cette microméthode sont considérables. Extrême simplicité, matériel réduit et rapidité de la mesure. Surtout possibilité de répéter quotidiennement le micrododage chez le nouveau-né, le nourrisson et au laboratoire chez les animaux de petite taille. Facilité de trouver des témoins tant la piqûre nécessaire est bénigne.

Enfin, la thromboplastine reste utilisable dans des délais très prolongés. L'activité n'est pas obligatoirement fixe puisqu'on utilise un témoin, il suffit que la thromboplastine coagule un sang normal en moins de trente secondes. Il n'est donc plus indispensable de préparer une solution de thromboplastine à chaque dosage. La solution reste utilisable un mois environ, la poudre de cerveau conservée à la glacière reste utilisable plus de six mois.

La simplicité de la méthode n'exclut pas une grande minutie, et les dosages seront toujours pratiqués par un même opérateur, qui devra acquérir l'entraînement nécessaire pour obtenir des gouttes de sang de grosseur voulue et agir rapidement.

Comparaison entre notre microméthode et les autres méthodes avec thromboplastine.

1° Comparaison avec la méthode de Quick. — Toutes les fois où nous avons comparé la méthode de Quick et notre microméthode, nous avons obtenu les mêmes résultats. Trois remarques sont cependant nécessaires :

La méthode de Quick nécessite une prise de sang veineux, toujours délicate chez le nourrisson et le nouveau-né, et qui, en tout cas, ne peut être répétée. La microméthode est donc chez le petit enfant plus utilisable; son caractère clinique, la longue conservation de la thromboplastine qui ne nécessite aucun étalonnage sont des avantages supplémentaires.

En revanche, la méthode de Quick est plus précise dans les portions extrêmes de la courbe pour les raisons suivantes:

La courbe de prothrombine est proche de l'horizontale dans les taux supérieurs à 50 p. 100; alors qu'on ne peut remédier à ce défaut de sensibilité dans la microméthode, on peut sensibiliser la méthode de Quick par dilutions du plasma. Pour cette même raison, on peut évaluer sur le plasma dilué des hyperprothrombinémies, ce qui est impossible sur le sang capillaire.

A l'autre extrémité de la courbe, dans les taux inférieurs à 10 p. 100 répondant à des temps de prothrombine de plus de deux minutes, interviennent dans la microméthode des phénomènes de dessiccation absents dans la coagulation en tube. Pratiquement, cet inconvénient est négligeable, et nous nous bornons à formuler les résultats ainsi : taux de prothrombine = moins de 5 p. 100, alors qu'au Quick nous pouvons préciser : taux de 1 ou 2 ou 3 p. 100.

Ainsi microméthode et méthode de Quick se complètent mutuellement. Même chez l'adulte, cette microméthode nous paraît intéressante, permettant de mesurer quotidiennement et chez un grand nombre de malades le taux de prothrombine, moyen précieux dans certains services spécialisés (affections hépatiques, hématologie).

2° Comparaison avec la méthode de Smith. — La méthode de Smith partage avec notre microméthode un certain nombre d'avantages.

Elle se fait sur sang total, au lit du malade, sans décalcification ni recalcification.

Mais elle présente certains inconvénients qui nous l'ont fait rejeter et qui sont les suivants :

— Le dosage se fonde sur une seule mesure, car on ne peut guère multiplier les ponctions veineuses.

— La thromboplastine utilisée par Smith est une solution d'activité faible préparée à partir de poumon de bœuf ou de lapin, coagulant le sang en trente à cinquante secondes.

Nous pensons qu'une thromboplastine peu active rend la lecture de la coagulation plus difficile.

— Chaque dosage nécessite une comparaison avec un sang témoin. S'il est aisé de trouver quotidiennement un témoin pour la microméthode, il est difficile de trouver, chaque jour, un bénévole pour une ponction veineuse.

3° Comparaison avec les autres microméthodes. — Les microméthodes de Kato et Fiechter présentent les inconvénients suivants :

Elles se font à l'étuve à 37° et ne peuvent être pratiquées qu'au laboratoire.

Plus compliquées que notre microméthode, elles utilisent des décalcifiants et recalcifiants et des micropipettes. Ces fins tubes capillaires, loin d'apporter une plus grande exactitude, sont une cause d'erreur souvent considérable. L'importance des phénomènes de surface, la difficulté d'obtenir un mélange intime entre le sang et l'oxalate de soude, la lenteur relative du prélèvement, qui exige au moins deux gouttes de sang, tout concourt à fausser le temps de coagulation. Des phénomènes préparatoires de la coagulation entrent en jeu avant même que le sang décalcifié soit en contact avec la thromboplastine et la solution calcique.

Dans le service de notre maître, M. Marcel Lelong, cette microméthode est maintenant pratiquée systématiquement avec la même facilité qu'une numération globulaire ; elle permet d'étudier de vastes séries de nourrisson et d'enrichir nos connaissances sur la pathologie de la vitamine K.

Travail de l'hôpital-hospice Saint-Vincent-de-Paul et de la clinique médicale de l'hôpital des Enfants-Malades.
(Prof. Robert Debré et Dr Marcel Lelong.)

ACTUALITES MÉDICALES

La vaccination antituberculeuse par les voies respiratoires.

On sait que l'infection primaire tuberculeuse de l'homme est réalisée presque toujours par voie respiratoire. Il était donc tentant d'utiliser cette voie pour la vaccination. J. TROISIER, J. LEMELLETIER et J. SIFFERLEN (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. LXX, nos 1 et 2, janvier-février 1944) ont utilisé à cet effet les aérosols de B. C. G. à doses concentrées. Leurs premières expériences ont été pratiquées chez le cobaye. L'emploi de solutions peu concentrées (type buccal) s'étant montré peu efficace, les auteurs y substituent la solution concentrée, type scarification, en plaçant l'animal pendant trente minutes à une heure dans une cage de verre très petite et remplie de ce brouillard ; plusieurs cobayes furent soumis à plusieurs brouillards. Sur les douze cobayes mis en expérience, la moitié réagirent à la tuberculine dès le quarante-troisième jour, les trois quarts, le cinquantième jour, la totalité au bout de quatre-vingt-un jours. La durée de cette allergie n'a malheureusement pas atteint un an.

Parallèlement, les auteurs ont essayé de prémunir douze enfants de moins de deux ans. La pulvérisation fut pratiquée dans une couveuse à trois reprises pendant une heure à des doses de 9 à 18 centigrammes. Sur huit enfants observés en temps suffisants, les auteurs notent dans six cas un virage des réactions tuberculiniques dans un temps variant de quarante jours à deux mois pour l'émulsion forte et à cinq mois pour l'émulsion faible. Chez aucun des sujets les auteurs n'ont observé de modification radiologique du thorax.

Il s'agit là de résultats fort intéressants, mais encore trop peu nombreux pour qu'on puisse proposer de substituer la vaccination pulmonaire à la vaccination cutanée. En particulier, le caractère temporaire de l'immunité obtenue chez le cobaye constitue un assez sérieux inconvénient. Il n'en reste pas moins acquis que la vaccination régionale pulmonaire contre la tuberculose a fait sa preuve et mérite d'être étudiée sur une plus large échelle.

JEAN LEREBOULLET.

L'inoculation intracérébrale des bacilles tuberculeux et paratuberculeux chez les singes inférieurs.

Après avoir montré dans un précédent mémoire comment l'inoculation intracérébrale expérimentale chez le lapin peut permettre de différencier les souches tuberculeuses, I. BERTRAND et J. BABLET (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1942) ont poursuivi leurs recherches chez le cynocéphale dans le but de reproduire chez l'animal le tuberculome cérébral, qu'ils n'avaient pu encore reproduire chez le lapin. Ils concluent de cette étude que le singe cynocéphale de Guinée ne se prête pas, comme le lapin, à l'identification des bacilles tuberculeux introduits par voie intracérébrale. A virulence égale, l'évolution de la maladie expérimentale est sensiblement la même avec les bacilles de type humain et de type bovin : la mort survient dans un délai de trois à quatre semaines, avec ou sans paralysie, après une courte période de prostration et de somnolence ; avec le bacille aviaire, une des souches a entraîné la mort dans les mêmes conditions, la deuxième a provoqué une maladie de plus longue durée, mais également fatale. Les lésions anatomiques sont identiques avec les bacilles humains et bovins : réaction précoce et sévère, étendue à la majeure partie de l'hémisphère inoculé et caractérisée par des infiltrats en nappe de polynucléaires neutrophiles formant de véritables abcès nodulaires, réaction histio-lymphocytaire limitée aux méninges et au pourtour des infiltrats sans cellules géantes ni nécrose caséeuse vraie, réactions vasculaires très accusées, prolifération gliale très marquée, bacilles acido-résistants peu nombreux. Les bacilles aviaires provoquent, au contraire, des lésions méningées diffuses, peu visibles à l'œil nu, intéressant surtout la base du cerveau et du tronc cérébral, avec infiltrations encéphalitiques du type histio-lymphocytaire, ou même nettement épithélioïde avec atteinte des plexus choroïdes. La généralisation aux viscères se montre, en cas de souche humaine ou bovine, sous forme de nodules folliculaires au niveau des ganglions trachéo-bronchiques, du parenchyme pulmonaire, du foie et de la rate, avec présence de bacilles acido-résistants ; avec une souche aviaire, les divers organes ne présentent qu'une hyperplasie réticulaire diffuse et quelques plages épithélioïdes ; le rein seul est sévèrement touché par un processus qui semble toxique.

Mais les résultats les plus intéressants sont ceux fournis par une souche humaine de faible virulence, isolée d'un cas de lupus, et qui a déterminé la formation d'un abcès cérébral multiloculaire très étendu, entouré d'une zone de prolifération conjonctive fortement sclérosée et dont la structure évoquait celle des abcès cérébraux observés chez l'homme et extirpables chirurgicalement. Cet abcès, malgré son volume, n'avait pas entraîné la mort, et les lésions tuberculeuses viscérales restaient discrètes et non évolutives. L'inoculation de B. C. G. a été encore moins nocive : absence complète de propagation aux organes, aucune trace locale de l'inoculation après six mois. Il semble aux auteurs que le parenchyme nerveux jouisse, vis-à-vis de certaines souches atténuées, d'importantes propriétés de défense tissulaire, et qu'il puisse exister un processus d'autostérilisation pouvant exister dans certains abcès cérébraux d'origine tuberculeuse et les orienter vers la régression spontanée ou la guérison après exérèse chirurgicale.

JEAN LEREBOULLET.

Le rôle des punaises dans la propagation des maladies typhoïdes.

Parmi les modes de propagation de la fièvre typhoïde, la propagation par les insectes piqueurs n'est habituellement pas envisagée. Des recherches purement expérimentales de G.-C. VAN OYE (*Revue belge des sciences médicales*, décembre 1942) semblent prouver qu'une telle transmission est possible.

Les *Cimex lectularius* nourris sur souris infectées par une souche de *Salmonella avium* conservent dans leur tube digestif les bacilles pendant une période d'environ un mois. Durant cette période, les microbes sont rejetés par les fèces et les insectes se débarrassent progressivement de leur infection. Il ne semble pas que, dans ce processus d'élimination totale des bactéries, un mécanisme d'immunisation intervienne, car les insectes peuvent être réinfectés aisément et conservent leur deuxième ou troisième infection durant un temps identique.

Des punaises infectées de *Salmonella avium* peuvent transmettre l'infection à des souris directement par piqûre à condition qu'elles se nourrissent sur des animaux neufs au cours des quinze premiers jours suivant leur repas sur une souris malade. Des punaises nourries artificiellement sur sang infecté de bacilles d'Eberth ont transporté par piqûre cette bactérie dans le milieu sanguin sur lequel elles se sont gorgées. Aussi, les auteurs se demandent si, dans certaines circonstances, la punaise ne pourrait pas jouer un rôle actif dans la transmission de la fièvre typhoïde entre humains.

JEAN LEREBOULLET.

Nouveau procédé d'extraction des lipides du sérum par le méthylal. Applications aux microdosages du cholestérol total, des phospho-amino-lipides et des protéides.

M. J.-L. DELSAL (*Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, janvier-mars 1944, t. XXVI, nos 1-3, p. 99-105), en utilisant le méthylal, seul ou avec addition d'alcool méthylique, qui précipite les protéides du sérum et en extrait complètement les lipides à froid, a pu réaliser l'extraction rapide et totale du cholestérol total et du phosphore lipidique en vue de leur dosage. La redissolution des protides ainsi délipidés dans l'eau distillée rend aussi possible leur dosage.

F.-P. MERKLEN.

Le Gérant: ANDRÉ ROUX-DESSARPS.
Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 12-44. — Dépôt légal n° 122, 4e trimestre 1944. 855. — C. O. L. 31 - 1631

LES ANATOXINES

RÉSULTATS DE VINGT ANNÉES D'APPLICATION A LA PRÉVENTION ET AU TRAITEMENT DE DIVERSES MALADIES INFECTIEUSES

PAR

G. RAMON

Dans un article intitulé « Introduction à un chapitre nouveau de thérapeutique : Les anatoxines », *écrit sur l'invitation de M. le professeur Paul Carnot et publié dans* Paris médical, *le 6 décembre 1924, nous annoncions, dès l'abord, la découverte des anatoxines.*

« Pouvoir transformer à volonté des poisons aussi nocifs que les toxines diphtérique et tétanique, par exemple, ou bien encore les venins, en produits inoffensifs et doués de propriétés immunisantes les plus marquées, obtenir ainsi ce que nous avons appelé des *anatoxines*, dont le pouvoir immunisant est très facilement dosable par une réaction *in vitro* et qui peuvent être utilisées dans la thérapeutique préventive et curative de certaines maladies de l'homme ou des animaux, tels sont les résultats auxquels nous ont conduit des recherches que nous poursuivons depuis quelques années... », *déclarions-nous textuellement en tête de cet article.*

Nous indiquions ensuite comment les nouvelles substances immunisantes peuvent être obtenues très simplement, grâce à l'action combinée et bien réglée de l'aldéhyde formique et de la chaleur, comment leur activité peut être appréciée, sans difficultés, au moyen de la réaction de floculation *que nous venions de mettre en évidence.*

Après avoir fourni des renseignements sur les essais, des plus encourageants, réalisés en l'espace d'un an à peine, nous montrions ce que l'on était en droit d'attendre des anatoxines et de leur utilisation dans le domaine expérimental et dans le domaine pratique.

Nous terminions notre article en écrivant :

« Telles sont les applications auxquelles ont déjà donné ou pourront donner lieu, dans la suite, les anatoxines ; elles pourront constituer un chapitre nouveau de thérapeutique dont seul l'avenir dira le plus ou moins d'importance. »

Vingt années se sont écoulées depuis lors, durant lesquelles les applications des anatoxines n'ont cessé de s'étendre et de croître en nombre.

Un laps de temps aussi grand permet de porter un jugement décisif et motivé par un nombre considérable de faits bien établis en France comme à l'étranger, sur la méthode et sa valeur. Aussi nous a-t-il semblé opportun, à notre collègue, le professeur Carnot, comme à nous-même, *de dresser dans ce même journal, dans lequel a paru, en 1924, l'* « Introduction au chapitre des anatoxines », *un bref bilan des résultats acquis à ce jour, grâce à ces substances immunisantes spécifiques, dans la prophylaxie et le traitement de diverses maladies infectieuses de l'homme et des animaux domestiques.*

L'anatoxine diphtérique et la prophylaxie de la diphtérie dans le monde et en France (1).

A peine avions-nous jeté en 1923 les bases de l'immunisation active contre la diphtérie, au moyen de l'anatoxine spécifique, que la méthode pénétra, puis se répandit à l'étranger, en premier lieu aux États-Unis et au Canada. A ce propos, nous rappellerons au seuil de cet exposé ce qu'écrivait, en 1937, le grand hygiéniste et immunologiste américain que fut William Park, qui, soulignons-le, avait lui-même préconisé jadis un procédé de vaccination antidiphtérique tout différent de la méthode anatoxique :

« *In 1924, Zingher and I*, précise William Park (2), *accepted the superiority of Ramon's anatoxin as compared with toxin-antitoxin...* », et Zingher, de son côté, avait annoncé dès 1925 : « *Diphtheria anatoxin is an ideal preparation for active immunisation against diphtheria* » (3).

Ainsi que nous l'avons fait connaître à différentes reprises avant la guerre, notre méthode prit un développement rapide et progressif à travers le monde (4).

Dès 1931, une conférence était réunie à Londres sous les auspices du Comité d'hygiène de la Société des Nations et sous la présidence du professeur Madsen, président de ce comité. Elle groupait les autorités les plus compétentes des différentes nations. Elle concluait à l'*innocuité* comme à l'*efficacité* de l'anatoxine et en recommandait l'emploi pour la prophylaxie de la diphtérie.

Dans les années qui suivirent cette conférence, la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine spécifique devenait *obligatoire* à l'exemple de la vaccination jennérienne dans un certain nombre de pays particulièrement menacés par la diphtérie : la France, la Hongrie, la Pologne, la Roumanie, le canton de Genève en Suisse, diverses républiques de l'U. R. S. S., l'île anglaise de Guernesey, l'Égypte.

Depuis 1940, à notre connaissance actuelle, l'obligation légale de l'immunisation au moyen de l'anatoxine diphtérique a été étendue successivement à l'Italie, à la Norvège, à la République argentine.

Dans d'autres pays où l'obligation n'a pu être décrétée jusqu'ici, pour des raisons psychologiques ou pour toute autre cause, la vaccination antidiphtérique est recommandée, le plus souvent d'une façon impérative, par les pouvoirs publics et les règlements sanitaires. Il en est ainsi en Allemagne, en Angleterre, en Belgique, au Danemark, en Yougoslavie, dans divers États de l'Amérique, au Canada, etc., etc...

Ainsi, à l'heure présente, vingt ans à peine après sa mise en évidence, *la méthode est universellement répandue*, et cela n'affirme-t-il pas déjà sa valeur, qui est, par ailleurs, confirmée dans de nombreux pays par des documents officiels ? Il n'y a pas d'exemple qu'un procédé d'immunisation active ait eu, en si peu de temps, un tel essor et ait reçu, sans réclame tapageuse et par sa seule valeur, une telle consécration. *Et ce procédé est d'origine française.*

***

Les résultats de l'emploi de l'anatoxine diphtérique dans la prophylaxie de la diphtérie qui ont été publiés à l'étranger au cours de ces dernières années sont très nombreux. Ils confirment unanimement ceux acquis antérieurement. Nous n'en extrairons que les plus démonstratifs par leur signification ou par leur ampleur.

La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de

(1) Pour les détails et la bibliographie générale, voy G. RAMON, *Bulletin Acad. de médecine*, séance du 7 novembre 1944.

(2) WILLIAM-H. PARK, *The Journ. of the Amer. Medic. Assoc.*, t. CIX, 1937, p. 1681.

(3) A. ZINGHER, *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. a. Med.*, 1925, p. 162.

(4) Voy., en particulier, G. RAMON, *Annales Institut Pasteur*, t. XLII, 1928, p. 959 ; *The Journ. of the American Med. Assoc.*, t. XCI, 1928, p. 1028 ; *Bulletin Académie de médecine*, t. CIV, 1930, n° 29 ; *Annales de médecine*, t. XLII, 1937, p. 314 ; *Journ. of the Mount Sinai Hospital*, t. V, 1938, n° 1 ; *La Presse médicale*, 1939, n° 21, p. 405.

Ramon, déclare Rey, dans un article de 1942 (1), est obligatoire depuis 1932 dans le *canton de Genève* pour tous les enfants qui doivent être admis dans les écoles. De 1932 à 1940, les services d'hygiène ont relevé 16 724 vaccinations, ce qui doit correspondre aux deux tiers seulement du nombre exact des enfants vaccinés. Sur ces 16 724 vaccinés, on ne compte que 70 cas environ d'insuccès « réels » ou « apparents », c'est-à-dire d'angines dont le caractère diphtérique est plus ou moins sûr. Dans ce groupe, la mortalité a été nulle. La diminution particulièrement marquée de la morbidité diphtérique dans le canton de Genève et l'absence chez les vaccinés de tout cas mortel de diphtérie sont garantes, conclut Rey, de la valeur prophylactique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique.

En *Italie*, la loi rendant obligatoire la vaccination contre la diphtérie à l'aide de l'anatoxine a été effectivement appliquée à partir de juin 1939. Tron a rapporté, en 1943, les résultats de cette application dans la province de Pavie, où, en 1941, d'après lui, 65 à 94 p. 100 des enfants âgés de deux à dix ans ont été vaccinés. L'indice de morbidité est de 0,39 p. 100 chez les non-vaccinés et de 0,03 p. 100 parmi les vaccinés, soit environ dix fois moins (2).

Dans le district de Düsseldorf, en *Allemagne*, la diphtérie sévissait avec une grande intensité en 1938, année durant laquelle 17 000 cas furent enregistrés. Une campagne d'immunisation active a été entreprise en 1939 et poursuivie jusqu'en 1941. Pendant cette période, 643 000 enfants ont reçu deux injections d'anatoxine, et 90 000 une injection seulement. Les résultats ont été très satisfaisants, déclare Sturm, qui les expose en détail (3). Le nombre annuel des cas de diphtérie s'est abaissé de plus de 50 p. 100 (7 339 cas en 1941 contre 16 706 cas en 1938), la plupart de ces cas survenant chez des enfants non immunisés.

Au *Danemark*, comme nous l'a appris en 1943 une lettre personnelle du professeur Madsen, « la vaccination antidiphtérique — modèle Ramon — a été entièrement exécutée et avec des résultats remarquables ».

Nous n'avons, à l'heure actuelle, que peu de renseignements sur les résultats de la vaccination antidiphtérique en *U. R. S. S.* au cours de la guerre. Cependant, avant la guerre, nos collègues russes Barikine, Netchadimenko, Isabolinski, etc., et surtout le professeur Zdrodowski et ses collaborateurs (4) avaient contribué à organiser, dans leur pays, la lutte contre la diphtérie à l'aide de l'anatoxine. Nous avons pris dernièrement connaissance d'un travail de Znamenski paru en 1940 (5) et exposant qu'en 1938 et 1939 la diphtérie était signalée dans un certain nombre de collectivités d'adultes. Des observations détaillées ont été faites dans une collectivité d'étudiants appartenant vraisemblablement à un établissement militaire. L'immunisation active au moyen de l'anatoxine fut instituée. Elle abaissa considérablement la fréquence de la maladie, déclare Znamenski, bien que, ajoute-t-il, des porteurs de germes furent décelés pendant longtemps encore.

On sait combien le public anglais est en général réfractaire à la pratique des vaccinations. Néanmoins, depuis quelques années, grâce à la propagande faite par les organisations médicales et les services d'hygiène, la vaccination antidiphtérique a pris un grand développement dans les *Iles britanniques*. C'est ainsi qu'une campagne très active d'immunisation fut entreprise en Écosse en novembre 1940, au moment où l'on constatait une recrudescence de la diphtérie. En 1941-1942, rapporte sir Russel, il avait été procédé à l'immunisation de 748 287 enfants, dont près de 500 000 avaient été immunisés dans la première moitié de 1941. A la fin de 1941, on estimait que 71 p. 100 des enfants des écoles et 56 p. 100 des enfants d'âge préscolaire avaient été soumis à la vaccination. Des résultats enregistrés, il ressort qu'en 1941 on a constaté 10 161 cas de diphtérie chez les non-vaccinés et 1 036 chez les vaccinés, soit dix fois moins. D'autre part, il y eut, toujours en 1941, *515 morts par diphtérie chez les non-vaccinés et 2 seulement chez les vaccinés.* Au total, pour les années, 1941 et 1942, on a compté : 17 091 cas de diphtérie chez les non-vaccinés et 2 833 chez les vaccinés, et 794 morts chez les non-vaccinés contre 13 chez les vaccinés. Ces chiffres illustrent de façon frappante l'efficacité de la vaccination antidiphtérique généralisée à toute une région sans qu'il soit besoin d'apporter des documents relatifs à des observations faites en Angleterre dans les collectivités restreintes. Nous citerons seulement l'opinion d'un auteur anglais, L. Rogers, qui, estime, d'après les résultats obtenus en 1941, en Écosse et en d'autres lieux, que, si *tous les enfants de Grande-Bretagne étaient ainsi immunisés, le chiffre annuel de 3 000 morts par diphtérie serait réduit à 8 seulement* (6).

La vaccination antidiphtérique a été également mise en œuvre dans les *Dominions*, avec des résultats comparables à ceux acquis en Angleterre.

A diverses occasions, nous avons rapporté les résultats de la lutte contre la diphtérie au *Canada* (7), pays qui, répétons-le en hommage à nos collègues canadiens, fut des premiers à utiliser en 1925 notre méthode dans sa technique fondamentale. Aujourd'hui, nous emprunterons la relation des succès remportés au Canada dans l'application de la vaccination au moyen de l'anatoxine diphtérique à un article récent de Carson, sous-directeur du Bureau d'hygiène et des maladies tropicales à Londres (8). « Les résultats saisissants obtenus au Canada, déclare cet auteur, dans les villes de Toronto, Hamilton, Brantford, Montréal, etc., sont à citer spécialement. Fitz-Gerald, Fraser, McKinnon et Ross montrent, en 1938, que la vaccination des enfants des écoles, au cours des années 1927 à 1932, réduit la morbidité diphtérique d'environ 90 p. 100 chez les vaccinés, par rapport aux non-vaccinés. Dans certaines villes, la mortalité chez les vaccinés est nulle.

La grande revue hebdomadaire américaine *The Journal of the American Medical Association* a donné, en 1942 (9), les tables de mortalité par diphtérie pour 1940 et pour les périodes quinquennales à partir de 1890, en ce qui concerne la plupart des grandes villes des États-Unis. Dans la période 1890-1894, sur 64 villes, pas une dont l'indice de mortalité excède 5 p. 100 000. Dans 40 villes, pas une seule mort due à la diphtérie en 1940. Les auteurs de l'article en question écrivent en conclusion :

(1) REY (Th.), *Gesundheit-Wohlfahrt*, t. XX, 1940, p. 302-3 .

(2) TRON (G.), *Schweiz Med. Woch.*, t. LXXIII, 1943, p. 533-538.

(3) STURM, *Oeffentl. Gesundheit*, t. VIII, p. 169-175, 1942.

(4) Voy., à cet égard, la belle étude biologique et immunologique de ZDRODOWSKI et HALAPINE, *Revue d'immunologie*, t. II, 1936, p. 221 (en français).

(5) ZNAMENSKI (G.-A.), *Trans. Kuibyshev Milit. Med. Acad. Red Army*, t. IV, 1940, p. 63-84 (en russe). Analysé *in Bull. of Hyg.*, t. XVII, 1942, p. 609.

(6) ROGERS (L.), *Med. Officer*, t. LXVIII, 1942, p. 21. Analysé *in Bull. of Hyg.*, t. XVIII, 1943, 177.

(7) Voy., par exemple, G. RAMON, *La Presse médicale*, 1939, n° 21.

(8) CARSON (J.-F.), Diphtheria, a Summary of Recent Literature (*Bull. of Hyg.*, t. XVIII, décembre 1943, p. 969-983).

(9) *The Journal of the American Medical Association*, t. CXVIII, 1942, n° 9, p. 714-718. Analysé *in Bull. of Hyg.*, t. XVII, 1942, p. 533.

« Un programme impérieux de prophylaxie spécifique est exécuté de toutes parts dans les États-Unis (au début, sous la très savante impulsion de notre regretté collègue William Park), principalement parmi les enfants d'âge préscolaire. C'est l'évidence même qu'un tel programme dont la réalisation est poursuivie d'une façon si iuteuse est pour beaucoup dans la baisse impressionnante de la mortalité aux États-Unis. » Et les auteurs de terminer par ces mots : « Que ce bon travail continue ! »

Au terme de cet exposé relatif au développement et aux résultats de l'application de la méthode de vaccination antidiphtérique par l'anatoxine dans les différents pays, il convient d'en venir aux réalisations en *France*.

Grâce au précieux concours et aux efforts personnels de nos collègues cliniciens, MM. Robert Debré, Lereboullet, Lesné, Louis Martin, Jules Renault, Ribadeau-Dumas, etc., et de nombreux autres pédiatres, hygiénistes, médecins militaires, etc., notre pays avait montré, à partir du début de 1924, ce que l'on était en droit d'attendre de la méthode de prophylaxie spécifique de la diphtérie qui venait de naître chez nous, et que nous avons sans cesse cherché, avec nos collaborateurs, Chr. Zœller, Robert Debré, Loiseau, Laffaille, les frères Mozer, Paul Nélis, d'Antona, Richou, Mlle Amoureux, J. Pochon, etc., etc., à rendre plus efficace encore et aussi de plus en plus commode à appliquer dans la pratique.

Sans remonter très loin en arrière, nous examinerons quelques-uns des résultats acquis immédiatement avant la guerre, et pendant ces cinq dernières années.

Nous évoquerons, en premier lieu, la remarquable application de la méthode qui a été faite dans l'*Armée française* sous la très heureuse initiative des médecins inspecteurs généraux Dopter et Rouvillois. Obligatoire depuis 1939 pour toutes les troupes des armées de terre, de mer et de l'air, et aussi rapidement que parfaitement bien exécutée, selon la formule des « vaccinations associées » (G. Ramon et Chr. Zœller), l'immunisation antidiphtérique active avait, à la veille de la guerre, diminué considérablement la morbidité et la mortalité par diphtérie. C'est ainsi que, d'après Meersseman et Hulin (1), dans l'ensemble des garnisons de la région lyonnaise, la morbidité est tombée de 205 cas en 1929 à 3 cas en 1938, alors que, dans la population civile, qui n'était que peu ou pas vaccinée, la morbidité diphtérique n'a baissé que dans une proportion infiniment moindre (276 cas en 1938 contre 481 en 1929). A l'hôpital du Val-de-Grâce, d'après Sohier et Buvat (2), le chiffre annuel des malades atteints de diphtérie, qui était en moyenne de 100 à 150 avant 1938, s'est trouvé ramené en 1937 à 13 sujets (d'ailleurs non vaccinés pour différentes raisons). Les médecins militaires ont été unanimes à déclarer que, grâce à la vaccination antidiphtérique obligatoire effectuée dans d'excellentes conditions durant le temps de paix, la diphtérie avait, en 1939, pratiquement disparu de l'armée française (3).

Selon Heuyer et Mlle Paulhiac, 279 cas de diphtérie ont été traités à Paris à l'*hôpital des Enfants-Malades* eu 1942, sur lesquels on a enregistré 34 décès, soit 12 p. 100, et cela malgré la sérothérapie. Le nombre d'enfants vaccinés, plus ou moins correctement et dont l'immunité laissait, de ce fait, à désirer et qui sont rentrés au même hôpital et dans le même temps, avec le diagnostic de diphtérie, a été de 49. *Aucun décès n'a été enregistré parmi eux* (4). Il en a été de même en 1943 (Lamy et Mlle Paulhiac).

Différents auteurs ont apporté devant l'Académie de médecine, au cours de l'année 1944, les fruits de leur grande expérience en matière de vaccination antidiphtérique.

Dans sa communication intitulée « Diphtérie et vaccination » et relative à la *Ville de Paris*, l'inspecteur général des services d'hygiène, A. Besson (5), fait ressortir que, par rapport au nombre total des cas de diphtérie déclarés au cours des trois années 1941, 1942, 1943, le pourcentage des décès s'inscrit à raison de 1 p. 1 000 chez les vaccinés, de 4,5 p. 1 000 chez les vaccinés partiellement et de 50 p. 1 000 chez les non-vaccinés, tandis que le pourcentage des cas de maladie s'établit comme suit plus des trois quarts (76 p. 100) des malades figurent parmi les non-vaccinés, environ un septième parmi les sujets partiellement vaccinés, et moins de un dixièm chez les vaccinés.

Le Dr Poulain, directeur des services d'hygiène de la *Ville de Lyon*, a entrepris dans cette ville, en 1943, une grande campagne de vaccination antidiphtérique-antitétanique, qui, on le sait, est obligatoire en France depuis novembre 1940, mais dont l'application, on le sait également, a été trop longtemps différée dans le pays, ce qui a eu des conséquences funestes (6). Cette campagne, dont le Dr Poulain a rendu compte récemment, peut être considérée comme un modèle du genre, surtout étan données les difficultés inhérentes aux événements (7). Le Dr Poulain a formulé les conclusions suivantes que nous reproduisons intégralement en raison de leur grande signification : « Une forte poussée épidémique de diphtérie s'est manifestée dans la ville de Lyon pendant l'année 1943, continuant une poussée observée en 1942. Elle a touché la population adulte parmi laquelle le pourcentage des vaccinés a été très faible, ainsi que les enfants de zéro à trois ans avant leur immunisation. La vaccination antidiphtérique-antitétanique, par l'anatoxine mixte de Ramon, a permis d'enrayer cette poussée chez les enfants de tout âge, proportionnellement au nombre des vaccinés. On peut affirmer que la vaccination a évité dans la population enfantine de très nombreux cas de maladie et de décès, les enfants étant toujours plus sensibles que les adultes aux poussées épidémiques de diphtérie. On peut affirmer aussi que, quand *tous les enfants seront vaccinés correctement*, la morbidité diphtérique deviendra infime et la mortalité nulle pour la population infantile... »

Et nous déduirons de ces exemples recueillis chez nous que ce qui a été entrepris avec succès à Paris, à Lyon et ailleurs encore peut être mené à bien dans toute la France : la vaccination antidiphtérique obligatoire, qui a été réalisée selon la méthode des vaccinations associées avec une pleine réussite dans notre armée, peut l'être dans l'ensemble du pays. *Des milliers de vies de jeunes Français seront alors épargnées chaque année, et bien des souffrances aussi seront évitées.*

(1) Meersseman et Hulin (M.), *La Presse médicale*, 1940, n° 53, p. 589.

(2) Sohier (R.) et Buvat (J.-F.), *Société de médecine militaire française*, octobre 1938, n° 8, p. 415.

(3) Voy., par exemple, Pilod, *Revue médicale française*, t. XIX, 938, p. 377.

(4) Heuyer et Mlle Paulhiac, *Société de pédiatrie*, mars 1943.

(5) Besson (A.), *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1944, n° 15-16.

(6) Voy., à ce propos, G. Ramon, *Bulletin Académie de médecine*, t. CXXVII, 1943, p. 653. Voy. également G. Ramon, *Bulletin Académie de médecine*, t. CXXVIII, 8 février 1944.

(7) Poulain (P.), *Bulletin Académie de médecine*, t. CXXVIII, nos 17 et 18.

***

De l'ensemble des renseignements recueillis aussi bien en France qu'à l'étranger, il ressort qu'en règle générale a morbidité est réduite dans la proportion de 85 à 90 p. 100, parfois davantage, chez les enfants soumis à la vaccination. Sans doute objectera-t-on que 10 p. 100, 15 p. 100 même des sujets vaccinés sont encore réceptifs à la diphtérie. Mais n'est-ce pas déjà un résultat des plus satisfaisants que d'abaisser la morbidité dans de telles proportions, surtout si l'on considère qu'un certain nombre de sujets parmi ceux qui sont atteints par la maladie ont été incorrectement vaccinés, n'ayant eu que deux injections ou même une seule, ou bien n'ayant reçu que des doses insuffisantes de vaccin ?

De plus, les documents rassemblés dans notre pays comme dans les autres pays, et qui sont hors de discussion, prouvent unanimement que *la mortalité par diphtérie chez les vaccinés est infime sinon nulle*. C'est là le fait capital qui doit retenir toute l'attention.

« *Si, d'une part, on veut bien appliquer d'une façon systématique la méthode de vaccination que nous venons d'envisager*, écrivions-nous en 1924, *si, d'autre part, comme on est en droit de l'espérer, l'immunité créée par l'anatoxine se maintient dans le temps, la prophylaxie de la diphtérie aura fait un grand pas.* »

Ce grand pas n'est-il pas franchi en 1944, puisque l'on réussit, grâce à l'immunité durable conférée par l'anatoxine, à soustraire à la diphtérie la très grande majorité des sujets vaccinés et à éviter la mort des suites de la maladie lorsque, exceptionnellement, elle se déclare chez certains d'entre eux ? Et tout cela ne démontre-t-il pas en définitive la *supériorité de la vaccination sur la sérothérapie*, laquelle n'a eu et ne peut avoir, en raison de son action éphémère, aucune influence sur la morbidité générale, et dont le pouvoir thérapeutique est limité puisque, de nos jours, 10 à 12 p. 100 des malades atteints de diphtérie succombent encore malgré elle ?

Ainsi, en résumé, l'essor sans précédent atteint en très peu de temps dans le monde entier par la méthode d'immunisation active qui met en œuvre l'anatoxine diphtérique consacre sa grande valeur.

Les résultats obtenus à l'aide de cette méthode dans tous les pays, et qui concordent aussi parfaitement que possible entre eux, démontrent sans conteste qu'elle est efficace et qu'elle est bien capable d'assurer la prophylaxie individuelle et collective de la diphtérie, et de réduire progressivement à néant la mortalité relativement grande qu'entraîne encore, chez les sujets non vaccinés et en dépit de la sérothérapie, cette redoutable toxi-infection.

En considération de tels résultats, on doit être de plus en plus convaincu que la diphtérie, maladie épidémique, doit disparaître sous l'effet de la généralisation de la vaccination par l'anatoxine diphtérique.

L'anatoxine tétanique, son efficacité dans la prévention du tétanos, confirmée par l'épreuve rigoureuse de la guerre.

Dans notre article de 1924, nous nous exprimions en ces termes, à propos de l'anatoxine tétanique :

« *Nous sommes persuadé dès maintenant que l'anatoxine tétanique pourra être utilisée au début d'une campagne, pour immuniser solidement et probablement pour toute la durée de cette campagne les combattants. On leur évitera ainsi non seulement le tétanos, mais encore les injections répétées de sérum antitétanique et les accidents sériques possibles* » (1).

Dans les années qui ont immédiatement précédé la présente guerre, nous avons insisté à nouveau, dans une série de publications (2), sur les avantages que l'on était en droit d'escompter de la vaccination par l'anatoxine dans la lutte contre le tétanos en cas de conflit armé. Ce conflit a éclaté et a pris des proportions sans précédent dans l'Histoire.

Aujourd'hui, nous ferons connaître les résultats que la méthode de prophylaxie antitétanique au moyen de l'anatoxine spécifique a permis d'obtenir au cours de cinq années de combats de plus en plus étendus, de plus en plus violents, entraînant pour les troupes belligérantes des risques de tétanos sans cesse accrus.

On sait qu'eu France la vaccination antitétanique selon le procédé que nous avions mis au point avec le précieux concours de notre regetté collaborateur et ami, Chr. Zœller, du Val-de-Grâce, avait été rendue obligatoire dans l'armée française, grâce à l'heureuse initiative du médecin-général inspecteur Rouvillois. Elle était associée, dans cette obligation, aux vaccinations antidiphtérique et antityphoïdique. En 1939, les soldats de quatre « classes » avaient été immunisés contre le tétanos. Aucun cas de tétanos mortel dûment établi n'avait été signalé au cours de la campagne 1939-1940 ; mais le nombre de blessés durant cette campagne était vraiment trop réduit pour qu'on puisse tirer de ces résultats une conclusion ferme et définitive quant à l'efficacité de la vaccination antitétanique, chez l'homme en particulier (3).

Cette démonstration de l'efficacité de l'immunisation active contre le tétanos au moyen de l'anatoxine tétanique devait nous être apportée à la suite des récents événements de guerre, dans des conditions telles qu'il ne saurait y avoir de place pour le moindre doute.

Sur la base des résultats des recherches poursuivies en France pendant plus de quinze ans, par nos collaborateurs et par nous-même, compte tenu des précisions complémentaires que nous avions fournies à nos collègues de l'Amérique du Nord, la vaccination antitétanique a été appliquée dès la constitution de l'armée américaine. Elle est devenue obligatoire pour tous les soldats de cette armée et est pratiquée selon une technique exactement calquée sur celle que nous avons établie avec Chr. Zœller en 1929 et qui est la suivante : trois injections à trois semaines d'intervalle, de chacune un centimètre cube d'anatoxine brute (non additionnée d'alun et non concen-

(1) Nous ajoutions : « Il sera, d'ailleurs, indiqué de les immuniser à la fois contre le tétanos et la gangrène gazeuse par une anatoxine polyvalente. » De nombreux essais ont été faits dans ce sens, aux États-Unis, ces derniers temps.

(2) Voy., par exemple, G. RAMON, *Annales de médecine*, t. LXII, 1937, p. 338 ; *La Presse médicale*, 1939, n° 44, p. 877.

(3) Cependant, cette efficacité, nous l'avions démontrée à la suite de l'expérimentation que nous avons poursuivie avec P. DESCOMBEY, et elle avait été confirmée par la mise en pratique de la méthode chez les animaux domestiques et chez le cheval en particulier. Depuis 1928, en effet, une application très étendue de la vaccination antitétanique à l'aide de l'anatoxine additionnée de substances adjuvantes (tapioca) a été faite dans la cavalerie française. Elle a été poursuivie dans les meilleures conditions de réalisation et de contrôle. C'est ainsi qu'en 1938 le vétérinaire-général Mounier et le vétérinaire-colonel Lebasque (*Rev. d'imm.*, t. IV, n° 5, 1938) ont rapporté qu'aux cours des six années précédentes, sur un effectif annuel de 22 000 chevaux ayant reçu trois injections d'anatoxine dont une de « rappel », un seul cas de tétanos non mortel a été observé en 1937. Or, dans les effectifs non vaccinés placés dans des conditions identiques, la morbidité moyenne par tétanos est annuellement, malgré la pratique systématique de la sérothérapie préventive, de 0,45 p. 1 000 de l'effectif moyen, et la mortalité, de 70 p. 100 des malades traités par les moyens habituels.

trée) (1). Une injection de rappel est effectuée un an après. Détail très important : *en cas de blessure chez un sujet antérieurement vacciné, il n'est pas fait d'injection de sérum antitétanique, mais une injection de rappel d'anatoxine spécifique,* cela conformément à nos propres prescriptions.

Indiquons, en passant, que la vaccination antitétanique, de même que le groupe sanguin, sont signalés sur la *plaque d'identité* de tout soldat américain, en sorte que le chirurgien en présence d'un blessé sait immédiatement quelle conduite adopter, au double point de vue de la transfusion sanguine et de la protection contre le tétanos.

Dans une publication datant de janvier 1944, le major Long (2), spécialiste de la question, fait connaître que, depuis l'adoption de la vaccination antitétanique dans l'armée américaine, il n'a été enregistré que neuf cas de tétanos en deux ans et demi, aucun cas n'a été relevé après des blessures de guerre, et seulement deux ont été observés chez des individus chez lesquels la vaccination initiale (trois injections d'anatoxine) était complète.

A l'occasion des visites que nous ont faites, dès leur arrivée dans nos parages, un certain nombre de nos collègues américains, dont le major Long lui-même, nous avons appris que, grâce à la vaccination antitétanique, il n'y a pas eu de cas de tétanos parmi les soldats de l'armée américaine au cours de la bataille sur le sol de Normandie, lequel, soulignons-le, est particulièrement tétanifère, alors qu'il y en a eu de nombreux cas parmi les Allemands blessés, qui, eux, n'étaient pas vaccinés (3). L'Allemagne, en effet, trop jalouse de ses savants, et férue de leurs méthodes, n'avait pas appliqué, ou seulement sur une très petite échelle, la vaccination antitétanique issue de travaux français. Aussi seule la sérothérapie préventive basée sur la découverte de Behring (1890) était-elle mise en œuvre par les médecins allemands chez leurs blessés.

Il y a quelques semaines, nous avons reçu une lettre de l'un de nos collègues anglais, le colonel Boyd, qui, comme nous l'avons signalé à plusieurs reprises dans nos publications (4), a introduit dans l'armée britannique la vaccination antitétanique, laquelle comporte deux injections d'anatoxine à six semaines d'intervalle et une injection de rappel chaque année. « *Je suis sûr,* nous écrit le colonel Boyd, *qu'il vous intéressera d'apprendre que l'immunisation active contre le tétanos, au sujet de laquelle j'ai longuement correspondu avec vous, dans les années qui ont précédé la guerre, s'est montrée hautement efficace. La fréquence du tétanos dans les troupes britanniques est négligeable.*

» *Il n'y a eu jusqu'ici, à ma connaissance, qu'un seul cas de tétanos parmi nos soldats dans la présente campagne de France, tandis que, parmi le nombre relativement faible d'Allemands blessés que nous avons soignés, il y a eu au moins dix cas.* »

Les résultats obtenus, d'une part, dans l'armée américaine, d'autre part, dans l'armée anglaise sont donc tout à fait concordants et concordent aussi avec ceux acquis dans notre armée, dans la première période du conflit actuel. *Ils fournissent les preuves les plus évidentes, les plus indiscutables de l'efficacité de la vaccination contre le tétanos au moyen de l'anatoxine spécifique,* et cela dans des conditions rigoureuses, celles de la guerre, ce qui ajoute grandement à leur valeur démonstrative.

Tirant la leçon des faits, nous pouvons affirmer aujourd'hui que, si l'on veut bien appliquer, chez nous, la loi qui a rendu obligatoire pour tous les enfants la vaccination antitétanique (5), en l'associant à la vaccination antidiphtérique, le tétanos, maladie redoutée entre toutes, disparaîtra également, comme la diphtérie. Les risques d'accidents sériques dus aux injections préventives de sérum antitétanique seront du même coup éliminés puisque, comme nous l'avions indiqué il y a vingt ans, et comme le prouve la grande expérience américaine en particulier, cette séro-prévention devient inutile chez les sujets dûment vaccinés.

Ainsi nos prévisions de 1924 en matière d'immunisation antitétanique active sont donc, à l'heure présente, entièrement réalisées. La méthode de vaccination basée sur l'emploi de l'anatoxine tétanique, méthode essentiellement française, elle aussi, évite de grandes souffrances et conserve la vie à de très nombreux combattants en les préservant d'une façon permanente contre le tétanos, maladie particulièrement meurtrière en temps de guerre.

Des autres anatoxines et des vaccins anatoxiques et anavirulents. Leurs applications (6).

Outre l'*anatoxine diphtérique,* l'*anatoxine tétanique,* les *anavenins,* l'*ana-abrine,* l'*anaricine,* que nous faisions connaître dès 1924, il devait être successivement préparé par nous-même ou par d'autres auteurs, suivant le même principe et la même technique, les *anatoxines correspondant aux toxines de la gangrène gazeuse,* l'*anatoxine botulique,* l'*anatoxine dysentérique,* l'*anatoxine staphylococcique,* etc...

En dehors de l'application de certaines d'entre elles à la prophylaxie spécifique de diverses maladies infectieuses, les anatoxines ont trouvé leur emploi dans le *domaine expérimental,* où depuis vingt ans elles ont apporté aux chercheurs les plus précieuses commodités pour les études immunologiques de toutes sortes. Elles ont été à l'origine d'innombrables travaux poursuivis dans les laboratoires du monde entier et qui, sans elles, n'auraient pu être entrepris ; elles ont rendu ainsi les plus grands services.

Comme nous l'avions prévu, les différentes anatoxines, les anavenins sont largement utilisés dans l'*obtention des sérums thérapeutiques.* Grâce aux anatoxines, grâce aussi aux *substances stimulantes de l'immunité* qu'on leur adjoint, des perfectionnements incessants ont été apportés depuis vingt ans dans l'hyperimmunisation des animaux fournisseurs de sérums et, conséquemment, dans la production de ces sérums. Les résultats acquis montrent les économies considérables de matériel, de temps et d'argent ainsi réalisées dans cette production, auxquelles il faut ajouter les bénéfices que retire le malade de l'emploi thérapeutique de ces sérums, par exemple des sérums antidiphtérique et antitétanique de haute valeur antitoxique, sans compter les commodités pratiques qu'ils offrent pour le clinicien (7).

(1) Voy. A.-P. LONG, *Amer. J. Publ. Health,* t. XXXIV, 1944, p. 27-33.

(2) A.-P. LONG, *Loc. cit.*

(3) Des cas ont été également signalés dans la population civile française chez des sujets non vaccinés, blessés lors des combats ou par suite des bombardements.

(4) Voy., par exemple, G. RAMON, *Bull. de l'Académie de médecine,* t. CXXI, 1939, p. 609 ; *La Presse médicale,* 1939, n° 49, p. 981.

(5) Loi du 26 novembre 1940.

(6) Voy., à ce sujet, nos publications d'ensemble, et notamment *Vingt années de recherches immunologiques* (Ancienne imprimerie de la Cour d'appel, Paris, 1943).

(7) G. RAMON et collaborateurs, *Revue d'immunologie,* t. V, 1939, p. 404.

Nos recherches et leurs premiers résultats, qui montraient toute l'importance des anatoxines dans l'immunité, donnèrent immédiatement l'essor, en France et à l'étranger, à un très grand nombre d'essais quant à l'action du formol et de la chaleur sur les antigènes les plus variés. Ainsi furent préparés les *vaccins anatoxiques* contre le charbon symptomatique, par exemple (Leclainche et Vallée), les *anacultures* (Weinberg), les *anatuberculines* (Petragnani), etc...

D'autres essais encore furent effectués par de nombreux chercheurs pour transformer, en se basant sur le principe des anatoxines, les *ultra-virus* en *vaccins anavirulents*, inoffensifs, en *anavirus*, comme on peut les dénommer et comme certains les dénomment dans le langage courant, par analogie avec les termes anatoxines, anavenin, etc... Il en fut ainsi pour le virus aphteux (H. Vallée, H. Carré et P. Ringard, Waldmann, nous-même et nos collaborateurs) (1), pour le virus de la clavelée (E. Ducloux et M[lle] Cordier), pour le virus de la vaccine (Bussel et Mayzner), pour celui de la peste bovine (Jacotot, Curasson, Delpy), pour celui encore de la rage (Plantureux), du typhus exanthématique (H. Zinsser et Castaneda, Kemp, P. Durand et P. Giroud), etc...

Les vaccins anavirulents les plus employés dans la pratique de la prévention des maladies à virus sont actuellement celui du typhus exanthématique chez l'homme, ceux de la fièvre aphteuse et de la peste bovine chez les animaux.

La liste que nous venons de donner des réalisations reposant directement sur le principe des anatoxines, *serait-elle définitivement arrêtée à la date d'aujourd'hui, qu'elle suffirait à montrer l'intérêt capital de ce principe en immunologie moderne.*

L'anatoxithérapie des affectiones dues au staphylocoque.

Une place à part dans les applications des anatoxines doit être faite à l'*anatoxine staphylococcique*.

Bien que, dès 1924, nous ayons envisagé leur emploi « dans la thérapeutique préventive et *curative* », les anatoxines furent d'abord consacrées, en dehors de leur utilisation dans l'expérimentation, à la vaccination prophylactique contre diverses maladies infectieuses et épidémiques.

Cependant, il y a dix ans, l'anatoxine staphylococcique préparée d'après le principe fondamental d'obtention des anatoxines était préconisée pour le traitement de certaines affections dues au staphylocoque, et nous entreprenions avec nos collaborateurs Bocage, Mercier, Richou, etc., au moyen d'une anatoxine staphylococcique de notre préparation, une série d'essais thérapeutiques chez les malades atteints pour la plupart de staphylococcies cutanées. Ces essais furent des plus encourageants, et la nouvelle médication spécifique entrait en France dans la pratique courante. Sans cesse améliorée dans son efficacité, soit par des perfectionnements apportés à la production de la toxine d'où elle est issue, soit par l'emploi de divers procédés de purification, l'anatoxine, *que nous avons mise en circulation non sans l'avoir dûment contrôlée dans son activité immunisante et dans son innocuité*, a été de plus en plus utilisée, avec des résultats très nettement supérieurs à ceux de tous les autres agents thérapeutiques préconisés jusque-là dans le même but. Nous n'en voulons pour preuve que les avis autorisés des cliniciens qui ont employé, dans les conditions les plus variées, l'anatoxine préparée par nos soins. Ne pouvant analyser en détail les nombreux travaux ayant trait à cette question, nous rappellerons pour mémoire ceux de Tzanck et ses collaborateurs, de Clément Simon, de Robert Debré, H. Bonnet et S. Thieffry, de J. Gaté, P. Guillery et G. Chaniol, de Laurent et Tardy, de Decoulx et Patoir, de Stolz, de R. Soupault, Lévy-Bruhl et M[lle] Suzanne Moulier, de Béraud, de Caussade, Neumann et Dedun, de Gernez, etc... (2). Ces auteurs ont fait connaître successivement les résultats très satisfaisants qu'ils ont obtenus en faisant usage de l'anatoxine staphylococcique. Récemment encore, en 1942, Jausion et Calop signalaient l'effet incontestable de l'anatoxine staphylococcique dans le domaine de la dermatologie. Ces auteurs qualifient l'anatoxine staphylococcique d'« arme excellente », et ils ajoutent : « L'anatoxivaccination a supplanté la phagothérapie parfois capricieuse et les « antivirus » de Besredka, qui ne sont pas toujours efficaces » (3).

Les résultats d'ensemble que nous avons fait connaître tout dernièrement (4) avec nos collaborateurs, et qui portent sur plus de 3 000 observations personnelles recueillies au cours de ces dix dernières années, montrent que le plus grand nombre de guérisons — près de 90 p. 100 — est observé dans les cas de furonculose aiguë ou chronique, d'anthrax, d'hidrosadénite, etc. Des succès ont été également obtenus dans le traitement des ostéomyélites et des septicémies staphylococcique, soit avec l'anatoxine seule, soit avec l'anatoxine associée au sérum antistaphylococcique. Joints à ceux en nombre beaucoup plus considérable encore acquis en dehors de nous et à ceux obtenus en médecine vétérinaire, *ces résultats affirment l'efficacité de l'anatoxine staphylococcique dans la thérapeutique des affections dues au staphylocoque, chez l'homme et chez les animaux domestiques.*

La séro-anatoxithérapie des toxi-infections diphtérique, tétanique, botulique.

Le succès de l'emploi de l'anatoxine staphylococcique dans la thérapeutique de diverses affections dues au staphylocoque nous a donné l'idée d'utiliser dans le traitement de certaines autres toxi-infections, par exemple la diphtérie et le tétanos, les anatoxines jusque-là réservées à la prévention de ces maladies (5).

Il ne pouvait être question d'utiliser, dans le traitement d'affections telles que la diphtérie et le tétanos, dont l'évolution est souvent rapide, l'anatoxine exclusivement, l'immunité qu'elle provoque et à laquelle elle doit son efficacité étant relativement lente à s'établir, et le malade risquant, de ce fait, de succomber avant d'avoir pu en tirer quelque profit pour son salut. L'injection de sérum spécifique demeure la mesure primordiale et pressante, elle déverse dans l'organisme du malade l'antitoxine qui lui fournit immédiatement le moyen d'entrer en lutte contre l'intoxication envahissante. Mais, associée à la sérothérapie, l'anatoxithérapie spécifique peut apporter un concours précieux à l'œuvre de complète et définitive guérison.

En effet, réalisée, par exemple, au moyen de deux injections faites simultanément dès le diagnostic posé, l'une

(1) G. RAMON et collaborateurs, *Bull. Académie de médecine* t. CXXVI, 1942, p. 480.

(2) Pour l'ensemble de la bibliographie, voy. G. RAMON, *Archives de médecine des enfants*, t. XLI, 1938, n° 11. — G. RAMON, P. MERCIER et R. RICHOU, *La Presse médicale*, 1942, n° 35.

(3) H. JAUSION et R. CALOP, *Bulletin médical*, 1942, n° 9, p. 71.

(4) G. RAMON, P. MERCIER, R. RICHOU et G. HOLSTEIN, *Bull. Académie de médecine*, 1944, séance du 5 décembre.

(5) G. RAMON, *C. R. Académie des sciences*, t. CCV, 1937, p. 469.

massive de sérum, l'autre plus faible d'anatoxine, suivies à quelques jours d'intervalle de plusieurs injections répétées d'anatoxine seule, la *séro-anatoxithérapie* fait succéder à l'immunité passive instantanée, mais éphémère, l'immunité active qui s'installe progressivement et qui est stable et durable.

La séro-anatoxithérapie ainsi comprise possède un certain nombre d'avantages. Elle permet de réduire et même de supprimer les réinjections de sérum qui ne sont pas sans causer de véritables dommages aux organismes déjà plus ou moins profondément touchés par la maladie. Tout en ayant, sans doute, un effet utile à l'égard de l'infection en cause et de ses complications immédiates, la séro-anatoxithérapie permet, en outre, d'éviter les rechutes précoces ou les récidives lointaines, les unes et les autres pouvant survenir soit après la diphtérie, soit après le tétanos. Grâce à l'immunité active provoquée par l'anatoxine au cours même de la maladie, le malade guéri sera protégé pour un temps très long contre l'infection correspondante, l'immunité pouvant d'ailleurs être renforcée par la pratique de l'injection de rappel d'anatoxine.

Ainsi se trouve atteint le but essentiel de la séro-anatoxithérapie : *assurer dans les meilleures conditions l'efficacité et la pérennité de l'immunité.*

Entrée dans la pratique et mise en œuvre durant ces dernières années dans le traitement de la diphtérie (1), du tétanos (2), du botulisme (3), la séro-anatoxithérapie a déjà donné des résultats les plus encourageants.

Selon la conclusion que tire R. Sohier d'une étude critique toute récente sur la question : « La séro-anatoxithérapie mérite de prendre place dans l'arsenal thérapeutique qui doit permettre de vaincre plus aisément la diphtérie, le tétanos, le botulisme » (4).

***

Ainsi, l'importance des anatoxines et des substances immunisantes basées sur le même principe s'est donc affirmée chaque jour davantage depuis vingt ans.

Aux facilités d'expérimentation qu'elles ont fournies dès l'abord et qu'elles procurent toujours, aux bienfaits qu'elles répandent universellement en ce qui concerne la prophylaxie de certaines maladies infectieuses telles que la diphtérie, le tétanos, etc., s'ajoutent les services qu'elles rendent journellement dans le traitement, chez l'homme et chez les animaux domestiques, de ces mêmes infections en évolution et d'autres infections comme les staphylococcies en particulier.

Les promesses implicitement contenues dans notre article de Paris médical *du 6 décembre 1924 intitulé* « Les Anatoxines » *ont donc été amplement tenues et même largement dépassées.*

(1) Voy. G. Ramon, Debré et Mallet, Darré et Laffaille, Martin, Delaunay et Richou, *Bull. Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1938, nos 25, 26, etc...
(2) G. Ramon, Kourilsky, Richou et S. Kourilsky, *Bull. Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 1938, nos 26 et 27 ; G. Ramon, *Bull. Acad. de médecine*, 11 juillet 1944.
(3) R. Legroux et C. Jéramec, *Bull. Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 1943, n° 1, p. 17.
(4) R. Sohier, *Le Progrès médical*, 1944, n° 13, p. 249.

OSTÉITE CONDENSANTE ET DOULOUREUSE DU SÉSAMOIDE EXTERNE DU POUCE

PAR
Raymond DIEULAFÉ, de Toulouse

Les mouvements particuliers, imposés de façon indéfiniment répétée par un geste professionnel, amènent des manifestations pathologiques inédites. Pourtant le métier auquel nous avons affaire dans l'observation qui va être rapportée est loin d'être lié au progrès de l'industrie moderne. C'est une rempailleuse de chaises qui, se plaignant d'une douleur très vive au niveau de la racine du pouce gauche, la gênant dans son travail, réclamait un traitement. L'aspect de son doigt n'était nullement modifié, les mouvements restaient normaux et tout le syndrome clinique consistait en une douleur spontanée, surtout avivée par l'abduction du pouce. La pression réveillait la douleur lorsque, de la pointe d'un doigt, on appuyait à la hauteur de la première articulation du pouce, sur la face palmaire du bord externe, exactement au siège du sésamoïde externe. Celui-ci, on le sait, est inclus dans le fibro-cartilage glénoïdien de l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce ; sur lui s'insère le muscle court fléchisseur. Ses mouvements d'extension forcée, activement et passivement, réveillaient la douleur

La radiographie, interprétée par le spécialiste comme négative, montre en réalité une opacité plus grande du sésamoïde externe comparativement à l'interne.

L'osselet n'est pas déformé, ni fragmenté.

En somme, il existe une douleur très vive à la pression et à la mobilisation du sésamoïde externe du pouce, coïncidant avec une opacité exagérée radiologique.

Aucun antécédent pathologique, aucun traumatisme violent n'expliquent l'origine de ce syndrome. Mais la description plus détaillée des mouvements qu'effectue la malade au cours de son travail semble prouver que celui-ci est la cause de la lésion. Le mouvement à incriminer est destiné à tordre et à tendre avec force un brin de paille. Si on l'analyse, on trouve au niveau du métacarpien un mouvement de rotation autour de son axe longitudinal, au niveau du doigt un mouvement d'abduction se combinant à un mouvement d'extension. Si, plus simplement, on considère ce qui se passe au niveau du court fléchisseur, on voit qu'il est mis en tension ainsi que la capsule articulaire dans sa partie antéro-externe. Il était donc très admissible que ce mouvement forcé, innombrablement répété, ait entraîné le syndrome anatomo-clinique en cause.

Il restait à faire la preuve que c'était bien le sésamoïde lui-même qui était le noyau du foyer douloureux, et en même temps à guérir la malade.

Pour cela, à l'anesthésie locale, par une petite incision sur le bord externe du doigt à cheval sur l'articulation métacarpo-phalangienne, on procède à l'ablation du sésamoïde. Après découverte du muscle court fléchisseur et incision longitudinale de son extrémité distale, on arrive, non sans difficulté, à décortiquer à la rugine le petit noyau osseux. On a l'impression qu'il existe quelques adhérences avec le tendon du long fléchisseur, qui chemine juste en dedans du sésamoïde.

La malade put reprendre son travail quelques jours après et fut complètement guérie.

Six mois plus tard, elle revint nous trouver, toujours satisfaite du résultat opératoire, mais porteuse des mêmes troubles au pouce de la main droite.

Mêmes phénomènes cliniques, même signe radiolo-

gique, et, naturellement, même étiologie puisque le geste causal se fait des deux mains au cours de ce travail.

Elle nous apportait aussi la double preuve du rôle essentiel joué par le sésamoïde dans cette affection et de l'origine professionnelle de cette « sésamoïdite ».

Le sésamoïde externe du pouce droit fut enlevé comme celui du pouce gauche, à la demande de la malade, qui put reprendre à nouveau et sans douleur son travail.

Il est incontestable qu'à la suite de microtraumatismes répétés s'est produit un trouble trophique et algique au niveau du sésamoïde externe du pouce, caractérisé par une condensation osseuse, liée peut-être à une nécrose ou une irrigation insuffisante de cet osselet.

Quel nom peut-on donner à cette lésion ? A-t-elle été déjà décrite ? La littérature assez pauvre, mais non inexistante, sur la pathologie des sésamoïdes ne nous a pas permis de trouver une description concordante.

Lepoutre (*Presse médicale*, 4 juillet 1941) présente une étude de ce chapitre négligé dans les traités. Il décrit assez longuement sous le nom de sésamoïdite un trouble trophique caractérisé par de la douleur, une décalcification radiologique donnant un aspect pommelé ou fragmenté et survenant chez de jeunes sujets. Il cite des localisations de ces troubles au niveau surtout du sésamoïde interne du gros orteil, mais aussi du sésamoïde du long péronier latéral, du jumeau externe et du sésamoïde externe du gros orteil. Il les assimile aux ostéochondrites juvéniles.

Dans le cas présent, il s'agit d'une femme de quarante ans, n'ayant pas eu de troubles douloureux dans le jeune âge ; les lésions radiologiques montrent une condensation homogène et non un aspect ostéoporotique ; enfin, le siège au niveau des osselets du pouce n'a jamais été signalé. Il ne paraît donc pas s'agir de la même maladie, et le terme de sésamoïdite ne doit pas lui être appliqué, bien qu'il soit aussi ou aussi peu justifié dans l'un et l'autre cas.

On peut, sous le nom d'« ostéite condensante et douloureuse du sésamoïde externe du pouce », ajouter ce syndrome à la liste des maladies professionnelles.

REMARQUES SUR LA DIPHTÉRIE LARYNGÉE (1)

PAR
L. FABRE
Chef de clinique à la Faculté de médecine de Montpellier.

Au cours de l'épidémie de diphtérie des hivers 1942-43 et 1943-44, nous avons eu l'occasion de suivre plusieurs enfants atteints de diphtérie laryngée. Ces cas nous ont permis de faire un certain nombre de remarques tant cliniques que thérapeutiques.

Du point de vue clinique, nous avons été frappé par l'importance des phénomènes vaso-moteurs. L'œdème laryngé inflammatoire était toujours très marqué. Ce fait confirme entièrement ce qu'écrivent Chevalier Jackson et Chevalier L. Jackson. « Par cette méthode (la laryngoscopie directe), chez les enfants, on observe d'abord une inflammation intense de la muqueuse laryngée et, même à la période de début, on remarque que les tissus sous-glottiques font saillie de chaque côté, au-dessous des cordes, à la façon des cornets moyens du nez. La membrane peut apparaître sur n'importe quelle région du larynx ou sur la région sous-glottique. Il arrive même qu'elle n'apparaisse ni dans le cavum ni dans le larynx. » (*Le Larynx et ses maladies*, p. 285, Doin, édit., 1940.) Cette prééminence des phénomènes vaso-moteurs et congestifs sur la fausse membrane est, à notre avis, très importante ; nous l'avions déjà notée en ce qui concerne la diphtérie nasale (*Presse médicale*, juillet 1943, p. 388) ; nous n'avons été nullement surpris de l'observer également au larynx.

Il semble que, sous l'effet de thérapeutiques antérieures, le génie épidémique du bacille de Klebs-Lœffler ait évolué et ait modifié ses affinités pathogènes, la fausse membrane n'apparaissant plus nécessaire pour que prolifère le germe, et la toxine agissant plus volontiers sur le système nerveux organo-végétatif que sur le système nerveux cérébro-spinal.

Un autre fait confirme cette manière de voir : au cours de nombreux cas de diphtérie, par ailleurs banaux, nous avons vu la paralysie se localiser électivement aux noyaux organo-végétatifs bulbaires (centres de la déglutition, paralysie respiratoire du larynx, bronchoplégie, centre cardiaque), réalisant parfois un syndrome végétatif ascendant, aboutissant finalement à la mort. En ce qui concerne le larynx, un prélèvement positif a une grande valeur, car « les porteurs de germes sont tellement rares qu'en pratique ils n'existent pas ». Les auteurs américains précités n'ont jamais observé de « bacilles diphtériques dans les voies aériennes inférieures d'un malade qui ne présentait pas un processus diphtérique aigu ».

La conséquence des troubles précédents est la précocité et l'intensité de la dyspnée. La sérothérapie ayant été instituée, reste à assurer la perméabilité des voies respiratoires. Du point de vue thérapeutique, l'importance des lésions laryngées et leur nature contre-indiquent le tubage, seule la trachéotomie doit être tentée. Nous l'avons pratiquée cinq fois (un décès par diphtérie maligne, quatre guérisons) ; chez l'un des petits malades, le croup était compliqué d'emphysème généralisé sous-cutané (2). Selon la technique classique, elle est faite basse. Nous utilisons une canule d'un calibre nettement inférieur à celui que demande l'âge du malade, trachéotomie temporaire ; elle n'a pour but que d'assurer le ravitaillement en air ; dès que le larynx devient perméable, il participe naturellement à ce ravitaillement.

Très précocement (dès le deuxième jour après la trachéotomie, toujours avant le quatrième), nous réalisons la rééducation laryngée respiratoire et phonatoire par l'obturation périodique de la canule et par l'émission forcée des voyelles. La canule est toujours enlevée avant le sixième jour et la plaie de trachéotomie fermée aux agrafes, ce qui entraîne une cicatrisation plus rapide et plus esthétique.

Ces trois points : canule de très petit calibre, réadaptation respiratoire et phonatoire du larynx précoce, suture secondaire de la plaie, nous paraissent devoir être retenus.

Le vaccin de Weill et Dufourt associé aux sulfamides est très actif contre les complications pulmonaires ; de plus, il agit sur les lésions des voies respiratoires (3). La strychninothérapie doit être utilisée sans crainte, puisque le malade est trachéotomisé.

Associée aux moyens thérapeutiques habituels et grâce à la prévention systématique des complications respiratoires, la trachéotomie est la thérapeutique le mieux adaptée des conséquences mécaniques des laryngites diphtériques où prédominent les troubles vaso-moteurs et œdémateux.

(1) Travail de la clinique oto-rhino-laryngologique (professeur J. Terracol) et de la clinique Pasteur (professeur M. Janbon) de la Faculté de médecine de Montpellier.

(2) M. MERLE, L'emphysème sous-cutané généralisé compliquant le croup (*Thèse de Montpellier*, 1943, n° 46).

(3) M. SANS, La sulfamidothérapie des laryngites suffocantes de l'enfant (*Thèse de Montpellier*, 1942, n° 143).

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 1-45. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1945, 855. — C. O. L. 31 - 1631.

L'INSUFFISANCE LIPOCAIQUE DU PANCRÉAS

SA TRADUCTION CLIN QUE

PAR

Marcel SENDRAIL et André BAZEX (1)

Tout, en matière de diabète pancréatique, ne s'explique point par la carence de la fonction insulino-sécrétoire. A diverses reprises, l'attention des cliniciens a été sollicitée par des symptômes dont le déterminisme ne laissait pas de rester obscur aux yeux de ceux qui s'attachaient à rendre compte de la généralité des troubles observés en se référant aux données classiques sur les propriétés de l'hormone insulaire présumée déficitaire.

Or des travaux récents nous apportent la preuve que l'insuline n'est pas le seul principe physiologique à prendre son origine dans les formations langerhansiennes. Ainsi sommes-nous amenés à pressentir que la notion d'une pluralité des hormones pancréatiques pourrait nous aider à plus correctement interpréter certains complexes cliniques, de prime abord déconcertants.

Deux groupes de faits, en particulier, nous paraissent trouver difficilement place dans le cadre de l'insuffisance insulinique pure. L'un concerne l'hypertrophie graisseuse du foie, assez souvent mentionnée dans les procès-verbaux d'autopsie (Lépine, Marcel Labbé et Boulin, de Gennes, etc...), et dont Hansen a fourni une étude approfondie (2). L'autre est relatif aux troubles du développement somatique et génital : Gibson et Fowler (3), McGavin, Schultz, Gwendolyn Peden et Byron Bowen (4), par exemple, ont signalé l'éventualité, sinon la fréquence, d'infantilonanismes chez les diabétiques.

Il appartint à Pierre Mauriac, dès 1930, d'insister sur l'association de l'hépatomégalie et des troubles du développement au cours du diabète juvénile (5). La synthèse clinique qu'il proposait ainsi aurait mérité une plus large audience. Toutefois les documents expérimentaux auxquels il lui était loisible à cette époque de se reporter ne permettaient pas d'attribuer aux faits observés la signification physiologique qu'il nous semble maintenant possible de leur conférer.

Voici un exemple personnel du type morbide, qu'il nous semblerait légitime de dénommer « syndrome de Pierre Mauriac » :

Le 8 décembre 1943, le jeune André M..., âgé de dix-huit ans, était amené en consultation à l'un de nous par son médecin, le Dr Benquet.

Enfant unique, petit-fils de tabétique, il se développa normalement jusqu'à l'âge de huit ans. Alors apparut le diabète, d'emblée acidosique et qui d'emblée commanda l'institution de l'insulinothérapie. Le trouble du métabolisme glucidique a depuis lors été passablement corrigé et l'enfant n'a conservé que pendant de brèves périodes une glycosurie notable. Deux comas ont été observés à l'occasion de petits épisodes infectieux. La régulation glycémique tend à devenir de moins en moins stable, car, malgré la marge habituelle d'hyperglycémie, les accidents hypoglycémiques se multiplient.

A l'heure actuelle, le retard de développement est très accentué. Les données pondérale et staturale correspondent aux moyennes de la onzième année (poids : 31 kilogrammes ; taille : 1m,35). Aspect général de chétivité. Une infiltration adipeuse localisée du visage donne un facies lunaire typique.

Syndrome complet d'infantilisme : testicules minuscules, en situation correcte ; ni toison pubienne, ni poils axillaires ; pas de duvet labial. Téguments et cheveux de caractère normal.

Le niveau intellectuel correspond approximativement à celui de l'âge réel ; le comportement affectif toutefois est franchement puéril.

Hépatomégalie considérable ; la masse hépatique déborde d'un travers de main le plastron costal. La rate est percutable. Circulation veineuse collatérale très apparente dans les flancs. Pas de signes d'ascite.

Éréthisme cardiaque, sans lésion valvulaire ni trouble du rythme. Tension artérielle (Pachon) : maxima 15,5 ; minima, 10 ; indice oscillométrique, 6.

Pas de symptômes d'ordre neurologique. Réflexes tendineux, cutanés, pupillaires normaux. Selle turcique normale. Champ visuel normal.

A la date de l'examen, les caractéristiques du diabète étaient les suivantes : pour une ration en hydrocarbonés préformés de 130 grammes et une ration en insuline de 40 unités (inférieure à la ration optima en raison des circonstances), la glycosurie nycthémérale s'élevait à 78 grammes ; glycémie, 2gr,25 ; pas d'excrétion cétonique.

Dans les derniers mois de 1943 a évolué un syndrome algique à prédominance vertébrale, lié à une décalcification osseuse généralisée. La calcémie est de 118 milligrammes. Phosphatases plasmatiques : 3 unités Bodausky.

Les autres recherches pratiquées en janvier 1944 ont fourni les résultats suivants :

Lipides du plasma (Daniel Vincent) :

Lipides et lipoïdes totaux	18gr,90	p. 1 000
Cholestérol total	3gr,75	—
Cholestérol libre	0gr,90	—
Lécithines	2gr,88	—
Acides gras (hormis ceux des lécithines)	12gr,27	—

Protides du plasma :

Urée	0gr,44	p. 1 000
Azote total	14gr,70	—
Azote non protéidique	0gr,58	—
Azote protéidique	14gr,12	—
Azote des globulines	6gr,58	—
Azote de la sérum-albumine	7gr,54	—
Protéides totaux	95gr,11	—
Globulines	45gr,73	—
Sérum-albumine	49gr,38	—
Rapport $\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{globulines}}$	1, 08	

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Métabolisme basal : 52 calories par mètre carré et par heure (élévation de 20 p. 100 si l'on rapporte à l'âge réel ; résultat normal si l'on rapporte à l'âge correspondant aux données pondéro-staturales).

Quotient respiratoire : 0,760.

Une inclusion sous-cutanée d'hormone gonadotrope

(1) Laboratoire de pathologie générale de l'Université de Toulouse : Professeur M. SENDRAIL.

(2) HANSEN, *Journal of Amer. Med. Association*, 1936, p. 1062 Voy. aussi : MARBLE, WHITE, BOGAN et SMITH, *Arch. of Int. Med.*, t. LXII, p. 740, novembre 1938.

(3) GIBSON (R.-B.) et FOWLER (V.-M.), *Archives of Internal Med.*, t. LVII, n° 4, avril 1936, p. 695.

(4) MCGAVIN, SCHULTZ, GWENDOLYN PEDEN et BYRON BOWEN, *New-England Journal of Med.*, t. CXIII, n° 4, 25 juillet 1940, p. 119.

(5) PIERRE MAURIAC, *Soc. de médecine de Bordeaux*, 22 mai 1930 ; *Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, t. LI, n° 26, janvier 1930 ; *Paris médical*, t. LXLIII, n° 52, p. 525, 29 décembre 1934 ; *Le Diabète sucré* « Questions controversées de clinique et pathogénie », Masson, 1935.

sérique a été récemment pratiquée. Le malade reste en cours d'observation.

Les cas de cet ordre offrent certaines affinités avec les types pathologiques isolés par Debré (polycories) et par von Gierke (glycogénose), qui comportent aussi une hépatomégalie et des troubles de la croissance, mais surviennent indépendamment du diabète et se présentent comme des affections congénitales. Nous croyons pareillement devoir différencier ces faits des xanthomatoses hépatiques, type Tannhauser, dont nous avons rapporté une observation personnelle dans notre mémoire sur les « lipoïdoses cutanées » (1).

En revanche, nous retrouvons chez notre malade tous les traits de la description de Pierre Mauriac : même début précoce chez un jeune diabétique longuement insulinisé, même retard global du développement avec facies en pleine lune, même hépatomégalie avec circulation collatérale, même évolution chronique. Notre sujet présentait en outre une splénomégalie, de l'ostéoporose, une légère hypertension artérielle, et d'autre part l'examen du plasma, omis dans les relations antérieures, révélait une très forte hyperlipidémie.

C'est précisément cette notion d'une surcharge lipidique qui nous semble éclairer la pathogénie d'un syndrome où la plupart des auteurs n'avaient été amenés à voir jusqu'ici que la conséquence plus ou moins directe du déficit insulinien. Considérons successivement le mécanisme de l'hépatomégalie et celui de l'infantilonanisme.

***

En ce qui concerne l'*hépatomégalie*, Pierre Mauriac mettait surtout en cause l'insuffisance du pancréas exocrine. Il rappelait les résultats expérimentaux d'Aubertin, Lacoste et Castagnou, selon lesquels la ligature des canaux excréteurs du pancréas entraîne une dégénérescence hépatique centro-lobulaire. En fait, dans aucune des observations cliniques, la preuve du déficit de la sécrétion pancréatique externe n'a été apportée.

Paul Valdiguié (2), ayant constaté une dégénérescence graisseuse massive du foie chez les chiens dépancréatés et morts dans le coma après interruption de l'insulinothérapie, rattache l'atteinte hépatique à la suspension de l'insuline. Hansen avait déjà fait sienne cette hypothèse. Les constatations de Valdiguié ont été confirmées par Dragstedt, comme nous le verrons plus loin. Mais, si les hépatites par carence d'insuline correspondent à une réalité expérimentale et anatomo-clinique indiscutable, elles ne nous semblent pas pour autant prêter à confusion avec celles des malades de Mauriac ni du nôtre, qui, tout au rebours, se sont constituées au cours d'une insulinisation continue.

Les travaux poursuivis par Dragstedt, de Chicago, de 1936 à 1940, suggèrent une solution nouvelle du problème (3). Selon Dragstedt, en effet, le pancréas langerhansien sécréterait, outre l'insuline, une hormone correctrice du métabolisme lipidique, à laquelle il réserve la désignation de *lipocaïc*. Un chien dépancréaté et correctement insulinisé ne peut en effet survivre indéfiniment; l'autopsie révèle une stéatose hépatique. Ce fait avait été déjà mis en évidence par Fisher, par Allan, Bowie, Mac Leod et Robinson, par Aubertin. L'adjonction au régime de pancréas cru (Mac Leod) ou de choline (Best, Fergusson et Hershey) retarde quelque peu l'échéance mortelle. Mais la survie indéfinie n'est obtenue que grâce à l'administration de la lipocaïc, hormone spécifique, active par voie sous-cutanée ou par voie buccale, et différente de la choline.

Dragstedt distingue explicitement la stéatose tardive, que peut seule neutraliser l'administration de lipocaïc, et la stéatose précoce, due à la carence insulinienne et qui disparaît sous l'influence de l'insulinothérapie : c'est ce second type qu'avait expérimentalement reproduit Valdiguié.

Il nous paraît que l'hépatomégalie du syndrome de Mauriac, toujours observé chez des sujets longuement insulinisés, relève du type rattaché par Dragstedt à l'insuffisance lipocaïque. Nous en voyons des preuves complémentaires, d'une part, dans le caractère insulino-instable du diabète de notre malade, car Dragstedt a noté que le développement de l'insuffisance lipocaïque s'accompagne d'une diminution de la tolérance à l'insuline, et d'autre part dans l'ébauche d'hypertension artérielle, que signale notre observation : Dragstedt, en effet, relève chez ses animaux lipocaïcoprives des réactions artérielles, qui provoquent en définitive la formation de lésions athéromateuses.

Sans doute Dragstedt estime-t-il que le développement de l'insuffisance lipocaïque coïncide le plus souvent avec une hypolipidémie, phénomène inverse de celui que nous avons enregistré. Mais on conçoit que la surcharge lipidique des tissus, déterminée par la carence de l'hormone, s'accompagne, selon les phases, d'un appauvrissement ou d'un enrichissement du plasma en lipides. Un syndrome d'évolution prolongée, comme celui de Mauriac, ne saurait se superposer strictement à un complexe expérimental subaigu. Du reste, la teneur en graisses du régime, très différente chez l'homme et chez le chien d'expérience, ne laisse pas d'exercer une influence sur les fluctuations de la lipidémie.

La preuve décisive ne pourrait être administrée que par l'institution chez nos malades d'un traitement à la lipocaïc. Il ne nous a pas été permis d'y avoir recours. Signalons cependant qu'en Amérique Grayzel et Radwin, Rosenberg (4) ont appliqué avec succès l'hormonothérapie lipocaïque à des cas analogues.

***

Le déterminisme des *troubles de la croissance* ne comporte pas moins d'incertitudes. La généralité des auteurs invoquent complaisamment une atteinte polyendocrinienne, dont la multiplicité même dispense de toute précision. Depuis Joslin, il est de tradition d'incriminer plus particulièrement l'hypophyse antérieure. Certains même attribuent à celle-ci la responsabilité primitive et soutiennent que les défaillances de sa double fonction sécrétoire, pancréatotrope et somatotrope, rendraient compte

(1) SENDRAIL (M.) et BAZEX (A.), *Annales de dermatologie*, t. VIII, nos 5 à 8, p. 166 à 272, mai à août 1941.

(2) VALDIGUIÉ, Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques (*Thèse de Toulouse*, 1934).

(3) DRAGSTEDT, VAN PROHASKA et HARMS, *Amer. Journal of Physiology*, t. CXVII, p. 166, septembre 1936. — DRAGSTEDT, GOODPASTURE, VERMEULEN et DONOVAN, *Amer. Journal of Physiology*, t. CXXIV, p. 642, décembre 1938. — DRAGSTEDT, VERMEULEN, DONOVAN et CLARK, *Proc. Amer. Physiology Soc.*, p. 48 et 63, avril 1939. — DRAGSTEDT, *Amer. Journal of Med. Association*, t. CXIV, no 1, p. 29, 1940.

(4) GRAYZEL et RADWIN, *Amer. Journal of Dis. of Child.*, t. LVI, p. 22, juillet 1938. — ROSENBERG, *Amer. Journal of Digest. Dis.*, t. V, p. 607, novembre 1938.

simultanément du diabète et de l'hypotrophie. En fait, le diabète précède de longue date l'hypotrophie. Il semble paradoxal, chez ces adolescents, de chercher la cause de leur retard de développement en dehors de la tare métabolique qui a marqué tout leur passé.

Marcel Labbé et Raoul Bouliu n'ont pas hésité à revendiquer pour les sécrétions insulaires une action directe sur la croissance et la fonction génitale. De fait, chez les chats dépancréatés et insulinisés, Taylor, Stivers et Raid (1) avaient observé une hémochromatose généralisée et une atrophie testiculaire. Ces données expérimentales semblaient faites pour fournir une interprétation adéquate des infantilismes des cirrhoses pigmentaires diabétiques (de Gennes et Royer de Véricourt).

On ne concevait pas toutefois qu'une autre hormone que l'insuline pût être mise en cause, et Fliederbaum parlait d' « infantilisme insulinogène ». Or l'association si courante du retard de développement et de l'hépatite lipocaïcoprive nous semble désigner l'hormone de Dragstedt comme le vrai facteur langerhansien de croissance et de stimulation génitale. Rappelons du reste que les chats de Taylor étaient soumis à l'insulinisation : ainsi l'infantilisme expérimental obéit-il aux mêmes conditions que les hépatites expérimentales de Dragstedt.

Il ne paraîtra pas sans vraisemblance que l'insuffisance lipocaïque intervienne par elle-même dans la genèse de l'infantilonanisme, si l'on se souvient du rôle plastique des lipides et des relations du métabolisme des stérols ou des lécithines avec les phénomènes du développement. Mais on peut imaginer aussi que le déficit en hormone de Dragstedt retentit sur la croissance par l'intermédiaire de l'atteinte du foie et de la rate. Nous renvoyons sur ce point à nos propres observations relatives à l'« infantilisme hépato-splénique » (2).

En définitive, on peut estimer que le complexe clinique du diabète juvénile juxtapose deux séries de manifestations pathologiques, respectivement liées au déficit des deux hormones du pancréas endocrine. Nous croyons qu'il y a lieu de décrire, parallèlement au syndrome insulinoprive, un syndrome lipocaïcoprive, dont l'hépatomégalie tardive et l'infantilonanisme constitueraient les éléments dominants.

(1) TAYLOR (J.), STIVERS (M.) et RAID (W.), *Journal of Pathol. and Bacteriol.*, t. XXXIV, n° 6, novembre 1931.

(2) SENDRAIL (M.), LYON (A.) et LASSERRE (J.), Infantilisme splénique de type Cooley (*Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 19, p. 902, 22 mai 1936. — SENDRAIL (M.) et LASSERRE (J.), L'infantilisme splénique (*Archives de méd. des enfants*, t. XL, n° 8, p. 489, août 1937). — SENDRAIL (M.), LASSERRE (J.) et ROBIN-BOURDON (O.), Les troubles du développement en pathologie splénique (*Revue médico-chir. des mal. du foie*, t. XIV, n° 2, p. 84, mars 1939). — O. ROBIN-BOURDON, *Thèse Toulouse*, 1938.

DIABÈTE ET CHIRURGIE

PAR

Jean FERROIR

Bien que la connaissance du diabète remonte à Thomas Willis, au XVIIe siècle, et bien que des travaux chimio-biologiques importants aient été faits au cours du XIXe siècle par Chevreul, Bouchardat, Gerhardt, Kaulich, Kulz et Minkowski, Van Noorden, Naunyn, la chirurgie chez les diabétiques est longtemps restée véritablement catastrophique.

Ce n'est que la découverte de l'insuline par Banting et Best en 1921 et son application judicieuse grâce à de multiples recherches, en particulier de MM. Joslin, Marcel Labbé, Rathery, qui ont permis de revenir sur cet aphorisme de l'extrême gravité des interventions chez le diabétique et de modifier complètement leur pronostic.

Actuellement, deux problèmes se posent :

— Celui du traitement chirurgical des complications du diabète lui-même ;

— Celui du traitement chirurgical d'affections sans rapport avec le diabète lui-même, mais survenant chez un diabétique.

Ces problèmes ont d'ailleurs fait l'objet de deux excellents rapports au Congrès de chirurgie de MM. Fredet et Jeanneney, et de travaux de MM. Leriche et F. Rathery.

I. — Traitement chirurgical des complications du diabète lui-même.

C'est le traitement des anthrax, des abcès, des panaris, des gangrènes qui surviennent chez le diabétique et sont favorisés par le terrain hyperglycémique.

L'*anthrax* est assez fréquent chez le diabétique, surtout dans les pays où les malades sont restés assez peu dociles au régime qui leur est nécessaire. Aux États-Unis, ils sont plus rares, et Joslin ne les a observés que dans 0,6 p. 100 des cas.

Ils siègent surtout à la nuque, et beaucoup plus rarement au dos, aux fesses ou à l'épaule.

Leur gravité vient de ce qu'ils sont très rapidement envahissants, qu'ils ont tendance à devenir gangreneux, à se compliquer de septicémie, et aussi de ce qu'ils provoquent une acidose rapide et le coma diabétique s'ils ne sont pas correctement et très rapidement traités.

Autrefois, ils étaient presque constamment mortels.

Aujourd'hui, grâce à un traitement correct, l'anthrax guérit presque toujours.

Il faut d'abord d'urgence réduire la glycosurie et la glycémie du malade. Pour cela, on n'hésitera pas à faire des injections d'insuline ordinaire de 40 unités toutes les deux heures jusqu'à disparition de toute glycosurie en examinant les urines avant toute nouvelle injection. Il faudra d'ailleurs se méfier particulièrement d'accidents hypoglycémiques chez les sujets qui auront encore reçu le matin même de l'insuline-protamine-zinc, dont l'action retardée vient s'adjoindre à celle de l'insuline ordinaire qui est faite ensuite, et il faudra alors particulièrement se méfier lorsque les urines ne montreront plus que des traces de sucre, et espacer ou réduire alors les nouvelles injections.

Il faut ensuite faire le traitement chirurgical de l'anthrax. Celui-ci a été très discuté. Jeanneney, Marcel Labbé préconisent l'excision large. Par contre, Rathery écrit sur ce sujet les phrases suivantes :

« J'ai vu beaucoup de cas d'anthrax chez les diabétiques ; les uns avaient été opérés largement avec l'excision globale, les résultats étaient en général très médiocres, sinon très mauvais ; les autres, au contraire, étaient soignés par l'ouverture au thermocautère de toutes les zones où existait une collection purulente : travail ingrat, chirurgie peu brillante, demandant des soins incessants. Les résultats étaient de beaucoup plus satisfaisants. Aussi ne faisons-nous qu'exceptionnellement pratiquer de larges excisions ; pulvérisations locales, interventions intraveineuses et intramusculaires limitées aux points suppurants avec le thermo : telle est actuelle-

ment la façon de faire qui nous a donné de beaucoup les meilleurs résultats.

» Je tiens cependant à ajouter qu'il n'y a rien d'absolu, et j'admets que, dans certains cas, l'intervention chirurgicale large puisse s'imposer, mais je considère que ces cas sont loin d'être la règle et ne doivent être que de rares exceptions. »

Pour nous, nous devons dire que nous avons vu les deux méthodes donner d'excellents résultats, que les indications sont question d'espèce, mais que les interventions au thermocautère ou l'excision de l'anthrax tout à fait au début, ce qui est préconisé par M. R. Boulin, nous ont paru les plus prudentes.

Les injections de vaccin staphylosoude comme traitement adjuvant nous ont toujours donné de bons résultats, et l'on peut dire que, grâce à l'association du traitement médical et chirurgical, l'anthrax diabétique est beaucoup moins grave qu'autrefois.

Comme autre thérapeutique adjuvante on pourra d'ailleurs employer le bactériophage, la sulfamidothérapie et, mieux, l'iodo-sulfamidothérapie, la pénicilline.

Les abcès, les abcès tubéreux de l'aisselle, les panaris sont aussi particulièrement fréquents chez les diabétiques, surtout s'ils ne se soignent pas correctement ; mais, même chez le diabétique suivi et dont le trouble métabolique est corrigé, il convient d'insister sur les soins d'hygiène indispensables, le traitement précoce et la désinfection minutieuse de toute excoriation, l'asepsie la plus minutieuse dans les injections d'insuline pour éviter les abcès.

Si ces complications septiques surviennent, il faut les traiter d'urgence, et cela quels que soient les accidents diabétiques associés. Nous nous souvenons à ce propos d'un malade qui fit, à l'occasion d'une injection septique d'insuline, un abcès de la fesse. Il nous fut amené dans le coma, venant de perdre complètement connaissance ; il avait une odeur acétonique de l'haleine bien nette, une respiration de Kusmaul, du sucre, de l'acide diacétique, de l'acétone en abondance dans les urines, une glycémie de 5 grammes, une réserve alcaline à 7 volumes 9.

Immédiatement nous avons entrepris le traitement de son coma par des injections massives d'insuline, tant intraveineuses qu'intramusculaires, mais en même temps nous faisions inciser son abcès. Quatre heures après le début du traitement, malgré une chute de la tension artérielle à 7 avec arrêt de l'émission d'urine qui nous fit craindre un collapsus cardiaque, le malade avait repris connaissance.

Moins de vingt-quatre heures après le début du traitement, le malade ayant reçu 1 700 unités d'insuline, la glycémie était à 1 gramme. La réserve alcaline était à 55 volumes, et le sujet put ultérieurement être équilibré avec une dose de 80 unités d'insuline par jour, donc égale à celle qui lui était nécessaire avant son coma.

Cette observation montre la nécessité du traitement immédiat, tant chirurgical que médical, et les beaux résultats que l'on obtient alors.

Au contraire, traité plus tardivement, il nous paraît certain que ce malade eût fait un collapsus cardiaque des plus graves, sans parler des accidents d'insulino-résistance définitive et des accidents rénaux qui auraient pu survenir.

Dans ces cas, une médication sulfamidée adjuvante sera encore utile.

La *gangrène diabétique* pose aussi des indications chirurgicales importantes. Il en est plusieurs variétés :

— les gangrènes artéritiques ;

— les gangrènes infectieuses ;

— les gangrènes nerveuses.

Les gangrènes artéritiques surviennent généralement après la cinquantaine chez les diabétiques anciens dont l'hyperglycémie n'a pas été réduite par un traitement correct. Aussi survient-elle plus souvent chez les diabétiques sans acidose qui ne suivent qu'imparfaitement leur régime et ne sont pas soumis à l'insuline. Elles sont plus fréquentes en hiver, le froid humide ayant une influence néfaste sur la perméabilité vasculaire et la vascularisation des téguments.

La cause déclenchante de la gangrène est souvent une petite infection locale, plaie par clou de soulier, petite intervention septique sur un cor, sur un durillon ; aussi les soins des pieds chez les diabétiques doivent-ils être minutieux, les interventions les plus minimes doivent-elles être confiées à un spécialiste compétent.

Cette gangrène est d'ailleurs souvent la première manifestation reconnue de l'artérite, car celle-ci est souvent jusque-là latente, il n'y a souvent pas de douleur, de claudication intermittente.

L'artérite ne se révèle que par des troubles trophiques de la peau, qui est mince, sèche, écailleuse et froide, et des troubles vasculaires périphériques qui font que la jambe, pendante, devient rouge à sa partie distale, tandis qu'elle prend une couleur ivoire si elle est relevée.

Les pulsations de la pédieuse et de la tibiale postérieure sont souvent abolies. Quant aux oscillations, elles montrent très souvent dans l'artérite diabétique, qui est distale, des oscillations diminuées ou abolies au tiers inférieur de la jambe, et normales au tiers supérieur et à la cuisse.

Lorsque la gangrène survient, et ce peut être l'accident révélateur du diabète, elle peut prendre trois formes (R Boulin) :

— superficielle ;

— limitée ;

— massive.

La *gangrène superficielle* est très fréquente, très caractéristique. Une tache noire apparaît sur un orteil, puis une escarre noire, sèche, limitée, se forme ; souvent il n'y a qu'une escarre, quelquefois il y en a sur plusieurs orteils, au dos du pied et même à la jambe. Cette forme n'est pas chirurgicale. Il faut simplement réduire la glycosurie, la glycémie à la normale par le régime et l'insuline, et nous ne saurions trop insister sur l'avantage considérable d'une injection unique matutinale d'insuline-protamine-zinc sur les injections qui doivent toujours être multiples dans ce cas d'insuline ordinaire.

On a, en effet, généralement beaucoup trop peur des accidents hypoglycémiques produits par l'insuline-protamine-zinc. A condition d'imposer au malade un régime toujours également riche en hydrates de carbone, nous pouvons dire que nous ne les observons pratiquement jamais.

Il faut aussi imposer le repos absolu, ne mettre localement aucune pommade (fût-elle à l'insuline !).

La guérison est la règle en quelques semaines, mais la récidive est toujours à craindre et peut prendre la forme d'une gangrène limitée.

La *gangrène limitée* est aussi bien spéciale au diabète. Elle est beaucoup plus chirurgicale que la précédente. Elle débute généralement aux orteils, quelquefois au talon ou à un autre point de pression du pied dans la chaussure. Il y a d'abord une coloration lilas des téguments au niveau d'un orteil, puis, si l'affection s'aggrave, la zone qui est autour devient rouge, tandis que la région primitivement atteinte devient de plus en plus foncée et bientôt noire sphacélique.

SOCIÉTÉS SAVANTES

ACADÉMIE DE MÉDECINE

Séance du 5 décembre 1944.

Éloge de M. Antonin Gosset. — M. Mathieu.

Rapport sur les travaux concernant le service de la vaccine. — M. Bénard.

Pour la réglementation future du taux d'extraction des farines. — M. L. Lapicque. — Le pain trop blanc d'avant-guerre, bluté à 70 p. 100, est un pain d'amidon où l'absence de son, mal compensée par la cellulose des légumes, est l'une des causes de la constipation alors si fréquente. Le pain bluté à 98 p. 100, pain noir auquel nous condamnèrent les Allemands, est plus nuisible encore par la déperdition d'éléments nutritifs qu'il entraîne.

Les épreuves récentes peuvent être un enseignement. Le pain bis actuellement consommé (blutage à 85 p. 100) est déjà un grand progrès, mais n'est pas sans défauts. Le blutage à 80 p. 100 serait à tous égards préférable et mérite de devenir la règle.

L'Académie adopte le vœu suivant : Elle signale l'intérêt hygiénique qu'il y aurait à fixer durablement pour le temps de paix un taux d'extraction choisi de manière à assurer un pain satisfaisant à la fois le goût du public et les besoins physiologiques. Le taux de 80 p. 100 est susceptible de réaliser l'accord de ces deux points de vue si son emploi succède sans intermédiaire au régime actuel. L'Académie émet le vœu que soit prévue dès maintenant une réglementation en ce sens.

A propos d'un vœu sur l'alimentation. — M. Delbet. — Si la production de bon pain est fonction du blutage, il n'importe pas moins d'opérer sur des blés présentant les qualités nécessaires. Leur production nécessite l'emploi d'engrais dont la nature et la composition chimique sont bien connues et d'importance primordiale.

L'Académie émet le vœu que : 1° la loi sur les engrais soit revisée ; 2° l'attention soit attirée sur les dangers qu'entraîne pour la santé l'excès des engrais potassiques ; 3° la culture des variétés de blé qui donnent une farine non ou difficilement panifiable soit proscrite, et d'une manière générale que les semences soient surveillées.

Les îlots insalubres d'habitation parisiens et la tuberculose. — MM. Bezançon, Boulenger et Maclouf. — L'enquête menée sur la fréquence de la tuberculose dans les îlots insalubres marqués pour la démolition, dès longtemps connus, a montré que cette fréquence s'exagère encore dans les hôtels meublés où s'entasse une population à standing de vie insuffisant ; il y a là une cause plus importante que l'entassement ou l'absence d'air et de lumière.

La démolition de ces îlots crée un nouveau problème : le relogement des expulsés. C'est aux diverses organisations sociales qu'incombe de coopérer à sa solution, en même temps qu'à celle des autres problèmes thérapeutiques et prophylactiques.

Dix années d'application de l'anatoxine staphylococcique en médecine humaine et vétérinaire. — MM. Ramon, Richou, Mercier et Holstein disposent de plus de 3 000 cas personnels d'emploi de l'anatoxine en médecine humaine ; depuis quelques années, son usage s'étend aussi à la médecine vétérinaire. Dans les formes graves, elle peut être associée au sérum, aux sulfamides, à la pénicilline ; elle demeure cependant une médication de premier plan et d'intérêt croissant, du point de vue curatif aussi bien que prophylactique.

Diminution du nombre des cirrhoses alcooliques en ces dernières années. — MM. Pasteur Vallery-Radot, J. Loeper et C. Laroche. — Leur diminution a été en ces dernières années considérable et progressive (22 en 1938, 3 en 1944, soit 87 p. 100). Elle est parallèle à la diminution de la consommation des boissons alcooliques. Une réglementation rigoureuse dans la consommation des boissons alcoolisées paraît donc d'une importance vitale.

Sur l'hygiène des établissements de natation. — M. DIENERT. — Des mesures ont déjà été prises pour les piscines dont l'eau est surveillée. Pour les autres établissements, ces mesures ne peuvent être prises que moyennant une surveillance à la fois effective et aisée de l'eau du bain. L'auteur montre l'intérêt à ce point de vue d'un triple critérium de pureté : prédominance notable du plancton végétal sur le plancton animal ; taux de colibacilles inférieur à 1 000 par centimètre cube ; absence de bactériophage dans la couche superficielle (1 centimètre) de la nappe d'eau.

Élections. — MM. LEDOUX (de Besançon) et RIMBAUD (de Montpellier) sont élus membres correspondants dans la division de médecine et spécialités médicales.

Séance annuelle du 12 décembre 1944.

Présidence de M. GEORGES BROUARDEL, vice-président.

La séance est ouverte en présence de M. RENÉ CAPITANT, ministre de l'Éducation nationale, et de M. FRANÇOIS BILLOUX, ministre de la Santé publique.

Allocution de M. GEORGES BROUARDEL, vice-président.

Rapport général sur les prix décernés en 1944, par M. PAGNIEZ, secrétaire annuel.

Éloge de Claude Bernard, par M. G. ROUSSY, secrétaire général.

Activité de l'Académie pendant la période des restrictions alimentaires, par M. LE NOIR.

Séance du 19 décembre 1944.

Nécrologie. — M. le PRÉSIDENT annonce à l'Académie les décès de MM. SACQUÉPÉE, CUNÉO, de Paris. et SIGALAS, de Bordeaux,

Notice nécrologique sur M. Arloing. — M. AMEUILLE.

Rapport au nom de la Commission des actes médicaux. — M. BAUMGARTNER. — L'Académie adopte un vœu demandant que la ponction veineuse et la prise de tension artérielle, actes essentiellement médicaux, soient réservés au seul médecin.

Rapport sur le ravitaillement. — M. TANON, au nom de la Commission de l'alimentation, fait adopter un vœu demandant le rétablissement des colis familiaux, palliatif des insuffisances du ravitaillement officiel.

Rapport sur les travaux concernant le Service de l'hygiène de l'enfance. — M. LESAGE.

Influence des restrictions alimentaires sur les malades des hôpitaux psychiatriques et des hospices. Le rôle de l'alcoolisme dans l'étiologie des psychopathies. — M. LHERMITTE. — Les restrictions ont montré leur influence à partir de mars 1941 par l'amaigrissement, l'asthénie, l'hypotension, puis les œdèmes, les infiltrations séreuses et la polyurie. C'est entre octobre 1941 et mars 1942 que cette influence s'est surtout manifestée : onze décès au lieu d'un dans un seul établissement, et souvent par tuberculose à évolution rapide.

Dans les asiles psychiatriques, les sujets les plus touchés par les restrictions ont été ceux atteints de manie aiguë et de mélancolie.

Discussion : M. MARTEL.

Mode d'action de la pénicilline. Son action thérapeutique dans la syphilis expérimentale de la souris et la maladie de Nicolas-Favre. — MM. LEVADITI et VAISMAN. — Étudiée dans la staphylococcie, la streptococcie, la pneumococcie, la spirochétose récurrentielle, la pénicilline a eu un effet curatif étonnamment rapide. Elle produit la lyse des germes, mais cette lyse paraît dépourvue d'un rôle décisif quant au résultat final. De plus, elle bloque les enzymes dont le microbe use obligatoirement pour la synthèse des protéines indispensables à sa multiplication et à l'exercice de son pouvoir pathogène. Le microbe, resté vivant, ne sécrète plus de leucolysine et la phagocytose demeure possible, d'où la guérison, fréquemment suivie d'immunité.

Injectée (250 000 U. O. par kg.) sous la peau de la souris atteinte de tréponémose cliniquement latente, elle fait disparaître les germes en vingt-quatre heures. 1 000 000 U. O. par kilogramme sous la peau d'une souris ayant reçu une inoculation encéphalique de virus lymphogranulomateux protègent 60 p. 100 des animaux ; l'inoculation par cette voie contamine à coup sûr les animaux témoins.

Les poumons de fœtus humains et les mouvements respiratoires au cours de la gestation. — MM. DEBEYRE et MULLER. (Présentation par M. BALTHAZARD.) — L'aspiration du liquide amniotique dans l'alvéole fœtal en modèle la structure. Il convient de reviser les notions médico-légales classiques en matière d'infanticide.

L'attaque du lactose par les bacilles paradysentériques. — MM. SARTORY et WURTZ.

Déclaration de vacances. — Sont déclarées vacantes les places de membre titulaire de MM. LEREBOULLET (médecine), GOSSET et J.-L. FAURE (chirurgie).

Élections. — M. le médecin-général inspecteur ROUVILLOIS est élu à l'unanimité vice-président pour l'année 1945; M. ROUVILLOIS s'étant abstenu.

M. HENRI BÉNARD est élu secrétaire annuel.

MM. TIFFENEAU et LE NOIR sont élus membres du Conseil d'administration.

Vacances du jour de l'an. — L'Académie ne se réunira pas le 2 janvier 1945.

Commissions permanentes pour l'année 1945. — *Hygiène et maladies contagieuses.* — MM. Vincent, Bezançon, Dopter, Martin, Balthazard, Renault, Martel, Brouardel, Lesage, Lesné, Lemierre, Ramon, Debré, Tanon.

Eaux minérales. — MM. Carnot, Tiffeneau, Le Noir, Loeper, Villaret, Harvier, Polonovski, Fabre. A titre consultatif : MM. Chevassu, Laignel-Lavastine.

Vaccine. — MM. Martel, Petit, Renault, Couvelaire, Ramon, Brindeau, Tanon, Guérin, Bénard.

Hygiène de l'enfance. — MM. Renault, Couvelaire, Lesage, Lesné, Le Noir, Debré, Ribadeau-Dumas, Bénard.

Sérums. — MM. Vincent, Renault, Radais, Brocq-Rousseu, Lemierre, Ramon, Martin, Bénard. A titre consultatif : MM. Rist, Tréfouel et Boivin.

Tuberculose. — MM. Bezançon, Renault, Brouardel, Rist, Guérin, Ribadeau-Dumas, Lesné, Veau, Courcoux, Troisier, Ameuille.

Hygiène et pathologie exotiques. — MM. Vincent, Brumpt, Lapicque, Perrot, Rist, Tanon, Vallery-Radot, Urbain, Gougerot.

Maladies vénériennes. — MM. Claude, Tiffeneau, Levaditi, Brindeau, Tanon, Milian, Gougerot, Urbain.

Institut supérieur de vaccine. — Le Conseil et la Commission de la vaccine.

Laboratoire de contrôle des médicaments antisyphilitiques. — Le Conseil et MM. Guillain, Tiffeneau, Milian, Gougerot, Richet.

Laboratoire des contrôles chimiques, microbiologiques et physiologiques. — Le Conseil et MM. Carnot, Delépine, Portier, Ramon, Binet, Fabre. A titre consultatif : MM. Loeper, Polonovski.

Comité de publication. — MM. Brouardel, Rouvillois, Roussy, Renault, Tiffeneau, Le Noir, Baudouin, Bénard.

Commission du dictionnaire. — MM. Roger, Hartmann, Rouvillois, Rist, Lenormant, Villaret, Laignel-Lavastine, Duhamel, Veau, Baumgartner.

Commission des membres libres. — MM. les Membres de la Section et MM. Barrier, Vincent, Roger, Hartmann, Lapicque, Radais.

Commission des associés. — MM. Barrier, Vincent, Roger, Hartmann, Lapicque, Tiffeneau, Lenormant, Jolly, Roussy, Rouvillois, Bertrand, Binet.

Séance du 26 décembre 1944.

Décès. — M. le PRÉSIDENT annonce le décès de M. SOUQUES, ancien président de l'Académie en 1933.

Traitement chirurgical de la stérilité masculine par l'anastomose latérale du canal déférent et de la tête épididymaire. — MM. CHEVASSU et BAYLE. — Dans un tiers des cas, la stérilité des ménages est d'origine masculine : oblitération définitive de la queue de l'épididyme après épididymite blennorragique double. Le testicule continue cependant à sécréter des spermatozoïdes. La tête de l'épididyme est demeurée normale ; on peut donc tourner l'obstacle en anastomosant la tête avec le déférent. Une seule technique a fait sa preuve : l'anastomose latérale déférent-tête, qui doit être faite par suture au fil d'argent très fin et sous lunette — loupe — à la seule condition que l'examen extemporané montre des spermatozoïdes dans la tête et un déférent perméable. En cas de succès, les spermatozoïdes reparaissent, mais seulement après quelques mois. On peut espérer par cette technique un succès dans au moins la moitié des cas : 7 succès avec 5 grossesses sur 13 anastomoses (H. BAYLE).

Discussion : M. P. DELBET. — La suture au fil d'argent semble avoir des vertus particulières tenant au métal même et qui sont une condition nécessaire du succès.

L'anastomose avec la tête épididymaire donne passage à des spermatozoïdes mobiles, condition du succès ; l'anastomose avec le testicule même, seule pratiquée autrefois, fournit des spermatozoïdes toujours immobiles. L'insuccès est habituel.

Microbes abiastomycètes. Phénomène d'Antée, chromovaccins. — M. REMLINGER. — La coloration vitale des microbes peut être opérée au sein même de leur milieu de culture, ce qui a permis l'examen quotidien des cul-

(Suite page V.)

tures et de leur mobilité. On constate en général que ces germes perdent leur faculté de reproduction tout en conservant leur mobilité, avec des délais qui varient selon la nature du germe. L'auteur propose pour eux le qualificatif d'ablastomycètes. Quant au pouvoir autigène et vaccinant, certains, au moins, le conservent.

Comme le géant Antée reprenant ses forces au contact de la terre nourricière, la bactéridie charbonneuse, après coloration vitale, récupère sa faculté de reproduction lorsqu'on la met en contact avec un milieu approprié et surtout avec un animal réceptif.

On peut donc, pour certaines espèces, préparer des « chromo-vaccins » à partir de germes vitalement colorés (vaccination anticharbonneuse du lapin).

Le « Geranium robertiannus » en médecine vétérinaire et humaine. — MM. A. et R. SARTORY et LE GALL. — Cette plante, utilisée en Normandie, en Bretagne et dans le Cantal pour l'usage vétérinaire, exerce une action sur les muqueuses intestinale et utérine, et arrête les hématuries. Elle semble un succédané du ratanhia, de l'hydrastis, du quinquina et du colombo susceptible d'être essayé en médecine humaine.

La scapulalgie épidémique. — MM. J. FRICKER et R. VACHER-COLLOMB. (Présentation par M. H. VINCENT.) — A Marseille a sévi, avec caractère épidémique, une affection caractérisée par une algie du membre supérieur débutant subitement, très pénible la nuit, faible ou nulle le jour, irradiant à la partie antéro-externe du bras et de l'avant-bras, et exagérée par les mouvements. Aucune lésion apparente de l'articulation des muscles ni des gaines tendineuses. Elle épargne les enfants et les sujets jeunes. Il semble s'agir d'une névralgie du plexus brachial. Elle dure plusieurs mois ou un au et est jusqu'ici rebelle aux traitements essayés.

SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Séance du 15 *décembre* 1944.

Hypoglycémie chronique spontanée avec accidents comateux répétés. Ablation chirurgicale d'un adénome pancréatique. Guérison immédiate et définitive. — MM. P. BROCQ, R. GARCIN, P. FEYEL et S. GODLEWSKI présentent une malade atteinte depuis trois ans d'accidents d'hypoglycémie spontanée évoluant sous les traits de comas de plus en plus rapprochés, malgré un régime hypersucré. L'ablation d'un adénome langerhansien particulièrement volumineux (175 grammes) fut suivie d'une guérison immédiate que l'on a tout lieu de croire définitive.

Les auteurs insistent sur le syndrome clinique d'accompagnement, en particulier sueurs, bâillements, refroidissement marqué, qui leur permit, devant un coma hémiplégique, de soupçonner un accident hypoglycémique.

M. BRULÉ a observé deux cas d'hypoglycémie spontanée, qui furent spontanément curables. Il insiste sur la difficulté du diagnostic entre hypoglycémie spontanée et hypoglycémie en rapport avec une tumeur langerhansienne.

M. FIESSINGER rappelle qu'en outre des types classiques d'hypoglycémie il existe des hypoglycémies « de famine ».

Sarcome intrathoracique muet, à dissémination terminale suraiguë. — MM. BARIÉTY, O. MONOD, HANAUT, COURY et J.-R. GOSSET ont découvert, chez une femme de trente-neuf ans ne présentant aucun symptôme médiastinal ou pulmonaire, au hasard d'un examen radiologique, une grosse opacité circulaire juxta-médiastinale à la partie moyenne de chaque hémithorax.

Une première opération faite à gauche retire une grosse tumeur siégeant à la partie postérieure de l'interlobe, pesant 185 grammes, et trois tumeurs plus petites.

Trois semaines plus tard, apparaît un épanchement séro-fibrineux à droite, puis en dix jours les clichés révèlent de ce côté trois nouvelles ombres rigoureusement circulaires, témoignant d'un essaimage métastatique. Il s'agissait d'une tumeur mésenchymateuse maligne. Les auteurs soulignent le silence clinique de ce sarcome et la poussée aiguë terminale véritablement explosive.

Étude anatomique d'une tumeur mésenchymateuse maligne intrathoracique (réticulo-angiome embryonnaire). — MM. LEROUX, BARIÉTY, O. MONOD et COURY rapportent les difficultés considérables du diagnostic histologique de la tumeur présentée par la malade faisant l'objet de la communication précédente. La tumeur extirpée lors de la première opération pouvait être considérée comme une tumeur nerveuse développée aux dépens de la gaine de Schwann.

Trois mois plus tard, l'examen histologique d'une métastase montra qu'il s'agissait d'une tumeur mésenchymateuse maligne à cellules indifférenciées (mésenchymome à structure réticulo-angiomateuse embryonnaire).

Les tumeurs de ce type sont extrêmement rares dans la région médiastinale, et l'on doit souligner le caractère d'explosion qu'a affecté la généralisation de cette tumeur jusque-là torpide.

Traitement du botulisme expérimental au moyen de la sérothérapie et du poumon d'acier. — M. LEGROUX, Mme JÉRAMEC et M. J.-C. LEVADITI ont été conduits, par l'observation de plusieurs cas mortels de botulisme humain où la mort survint par arrêt respiratoire, et l'étude de la maladie expérimentale, à envisager le traitement du botulisme par la respiration artificielle continue réalisée par le « poumon d'acier ». L'action conjuguée de la sérothérapie spécifique et de la respiration artificielle dans le poumon d'acier permet des survies importantes, très supérieures à celles obtenues par l'une ou l'autre méthode isolée.

Cette double thérapeutique est indiquée chez l'homme dans les cas graves, à la condition qu'elle puisse être mise en œuvre de façon très precoce.

Un cas de guérison de botulisme aigu grave traité par la respiration artificielle (poumon d'acier). — MM. MOUQUIN, BASTIN et LEFÈVRE ont traité avec succès un cas de botulisme aigu grave par la sérothérapie et le poumon d'acier. Il est vraisemblable que ce cas aurait évolué vers la mort s'il n'avait pas été traité de la sorte, car il présentait des éléments de haute gravité : courte incubation, ptosis et mydriase apparus en moins de trente heures, pâleur de la face. Après un séjour de douze jours dans le poumon d'acier, le malade a pu respirer spontanément. Après disparition complète des troubles oculaires et des troubles de la déglutition et de la phonation, vers le vingtième jour, la guérison totale est survenue.

Ce succès thérapeutique constitue un encouragement à traiter tous les cas graves de botulisme par cette méthode. Il est trop tôt, cependant, pour juger définitivement la valeur de cette méthode. On doit se rappeler, en effet, que l'expérimentation avec le poumon d'acier chez l'animal a entraîné des survies notables, mais jamais de guérison.

Comportement de la soif au cours de l'épreuve de restriction des boissons dans le diabète insipide. — MM. KOURILSKI, Mlle CORRE et M. A. MIGNOT ont étudié, chez 14 malades atteints de diabète insipide, les variations de la soif pendant et après l'épreuve de restriction vraie.

Les réactions ne sont pas univoques. Il n'existe pas de parallélisme entre l'importance de la polydipsie et la façon dont le sujet supporte la restriction des boissons. L'action de l'épreuve de restriction sur la soif est plus souvent la réduction de celle-ci que son exacerbation. Ainsi se trouve confirmée la conception des auteurs suivant laquelle la soif résulte d'un stimulus central organique et non d'un besoin de compensation aqueuse.

Il existe, d'autre part, un facteur psychique particulier, même dans les cas de lésions organiques (vasculaires, syphilitiques, inflammatoires) infundibulo-tubériennes.

L'épreuve de la soif permet une classification provisoire des diabètes insipides en trois variétés : polydipsies irréductibles, momentanément réductibles et définitivement réductibles.

Séance du 22 *décembre* 1944.

Élection des membres du bureau pour 1945. — Sont élus :

Président: M. Clovis Vincent ; *vice-président:* M. Halbron ; *secrétaire général:* M. J. Huber ; *secrétaires annuels:* MM. Brouet et Laplane.

Élection de membres correspondants. — Sont élus : M. Jean Olmer, de Marseille, correspondant national ; M. Izod Bennett, médecin du Middlesex Hospital de Londres, correspondant étranger.

Éloges funèbres des membres de la Société décédés durant l'année. — M. J. HUBER, secrétaire général, prononce l'éloge funèbre de MM. Albert Comte, Michel, Jacquet, Monier-Vinard, Macaigne, Achard et P. Lereboullet.

ROGER PLUVINAGE.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 25 *novembre* 1944.

L'huile de germe de blé peut-elle provoquer des déséquilibres alimentaires? — M. R. LECOQ montre que l'huile de germe de blé entrant dans un régime à raison de 50 p. 100 est dépourvue de toute action de déséquilibre, en dépit de la rapidité d'acidification dont elle

jouit. Les régimes sans glucides n'empêchent pas l'apparition des crises polynévritiques de l'avitaminose B.

Les modifications cytologiques du pancréas insulaire au cours de la thyroxinisation. — MM. M. Sendrail, A. Bazex et C. Bimes, sur des pancréas de cobayes soumis à des injections de thyroxine, ont constaté que l'hypergenèse des îlots se produit exclusivement au bénéfice des cellules β, c'est-à-dire des éléments insulinogènes. L'anastomose pancréatico-jugulaire permet de vérifier que la thyroxinisation provoque une incitation insulino-sécrétoire. Ainsi le jeûne provoque une hyperplasie du type α, la thyroxinisation une hyperplasie du type β, la gestation une hyperplasie de type mixte α et β, chacun de ces types structuraux correspondant à un type fonctionnel différent.

Action de l'extrait post-hypophysaire sur la glycémie du rat normal, surrénalectomisé et à sympathique inhibé. — M. A. Soulairac montre que, chez le rat, l'hyperglycémie provoquée par l'extrait post-hypophysaire total n'est empêchée ni par la surrénalectomie bilatérale, ni par l'inhibition du sympathique par l'ergotamine.

F.-P. Merklen.

SOCIÉTÉ DE PÉDIATRIE DE PARIS

Séance du 5 décembre 1944 (suite).

Le traitement du psoriasis par les thérapeutiques de choc. — M. L. Tixier a traité avec succès depuis vingt ans le psoriasis par des injections intraveineuses de Dmelcos (demi-dose). Il faut faire six injections, une tous les deux jours. On obtient une élévation thermique de 38° à 38°,5, moindre que chez l'adulte. M. Tixier réserve ce traitement aux psoriasis luxuriants, étendus, sans thérapeutique externe. Au cas de prurit ou d'impétigo, il remplace les trois premières injections de Dmelcos par trois injections de propidon (1 centimètre cube à 2cc,5). Les seules contre-indications sont une lésion rénale ou une tuberculose récente. Les résultats sont généralement tardifs, mais excellents, la guérison persistant des mois ou des années.

M. J. Huber a vu entre les mains de M. Briskas d'excellents résultats par une méthode analogue autohémothérapie et injection intraveineuse d'Emgé.

A deux questions de M. P. Baize, M. L. Tixier répond que la proportion d'échecs est minime, et qu'au cas de récidive on peut employer à nouveau la même thérapeutique, qu'il préfère à l'extrait de squames glycériné.

Kystes vaginaux et vulvo-vaginaux chez l'enfant. — M. Fèvre et Mlle Delom en ont observé 4 cas, dont l'un concernait un nouveau-né qui leur fut amené pour une rétention d'urine et qui guérit complètement par la simple ponction du kyste.

Dominante latérale et bec-de-lièvre. — Mlle Tisserand.

Curieuse histoire de gynandroïde. — M. Roueche.

Fr. Saint Girons.





Les téguments se décollent alors, au-dessous apparaît du pus sanguinolent qui fuse en profondeur et va se collecter à la plante du pied. La température est généralement normale ou à peine subfébrile. S'il y a de la fièvre, il faut toujours penser à la possibilité d'accidents septicémiques. C'est une indication à un essai de traitement sulfamidé.

De toute façon, le diabète s'aggrave, le coefficient d'assimilation des hydrates de carbone baisse, la sensibilité à l'insuline diminue. Si celle-ci n'est pas prescrite ou augmentée, l'acidose survient.

Autrefois, cette gangrène progressait toujours d'avant en arrière sur le dos du pied, une intervention d'urgence par amputation de cuisse s'imposait, mais souvent la gangrène se greffait sur le moignon et, malgré l'opération, la mort était la règle, soit par coma diabétique, soit par accident septicémique.

Il faut là encore réduire d'urgence l'hyperglycémie, traiter localement la région sphacélée par des compresses humides additionnées de dakin ou d'alcool laissées en permanence, imposer le repos absolu et prolongé, essayer de dilater les vaisseaux périphériques par l'acétylcholine à la dose de 0,20 à 0,40 par jour, par des infiltrations de novocaïne du plexus lombaire.

Sous l'influence de l'insulinothérapie, de préférence à l'insuline-protamine-zinc, du traitement antiseptique local, du repos, le sphacèle peut rester limité, et, des semaines après, une intervention limitée pourra être pratiquée pour supprimer les lésions osseuses sous-jacentes qui sont fréquentes et qui seront reconnues par l'examen au stylet et la radiographie.

D'autres fois, malgré le traitement local et général, la gangrène gagne. L'évolution peut d'ailleurs se faire très rapidement en quelques heures, d'où la nécessité, tout au moins au début, de surveillance biquotidienne.

Si en quelques heures ou progressivement l'état s'aggrave, si de la lymphangite apparaît et s'accroît au niveau de la jambe, il faut intervenir.

Il faut toujours amputer en *tissu sain* et en tissu *convenablement vascularisé*. Or les épreuves que nous possédons pour explorer cette vascularisation ne sont pas absolument satisfaisantes.

L'oscillométrie elle-même est trompeuse, car elle ne donne que l'état de la vascularisation dans les gros troncs artériels.

Des diabétiques sans oscillation ne font pas de gangrène, d'autres en font avec des membres où les oscillations sont conservées.

L'oscillométrie ne donne donc qu'une approximation. Il convient toutefois d'opérer en région certainement bien vascularisée, aussi vaut-il mieux opérer trop haut que trop bas. C'est dire que l'amputation d'urgence se fera presque toujours au tiers inférieur de la cuisse, que l'amputation haute de jambe, que l'amputation de l'avant-pied ne seront réservées qu'à des cas d'interventions tardives pour lésions irréductibles, mais bien limitées, avec conservation parfaite des oscillations, au tiers inférieur ou au tiers supérieur de la jambe. Dans le doute, mieux vaut opérer plus haut.

Évidemment, en cas de coma, la même indication d'opération d'extrême urgence s'impose que dans le cas d'abcès. En tout cas, si le rôle du médecin est capital pour réduire l'hyperglycémie, il ne devra pas faire négliger l'appel précoce du chirurgien ou d'un spécialiste pour juger de l'opportunité d'une intervention.

La *gangrène massive d'emblée* est exceptionnelle chez les diabétiques. Elle commande l'incision haute immédiate, mais il est exceptionnel qu'elle évite la mort par septicémie, défaillance cardiaque ou coma.

La *gangrène infectieuse* est celle qui survient en dehors de toute artérite à la suite d'une lésion infectieuse, abcès ou anthrax, ou toute autre infection : plaie, ecthyma, balanite, vulvite, zona, infection dentaire. Seules les gangrènes consécutives à un abcès, un anthrax sont chirurgicales, nous n'y reviendrons pas.

Les *gangrènes nerveuses* sont les maux perforants. Ils ont les caractères des maux perforants habituels. Ils siègent au niveau des points d'appui de la voûte plantaire, face inférieure du 1er ou du 5e métatarsien, ou au talon, rarement ailleurs. Ils se présentent comme un orifice arrondi entouré d'un gros bourrelet corné. L'exploration au stylet n'est pas douloureuse, mais peut permettre de pénétrer très profondément jusqu'aux os, aux articulations, et même d'arriver sur la face dorsale. Le mal perforant par lui-même n'est pas chirurgical, mais il peut être le point de départ de complications infectieuses, devenir très douloureux et finir par poser l'indication d'une amputation plus ou moins limitée.

II. — Traitement chirurgical d'affections sans rapport avec le diabète, mais survenant chez un diabétique.

Avant la découverte de l'insuline, il ne fallait opérer qu'en cas de nécessité absolue, et la mortalité était effroyable du fait du coma, des complications infectieuses et septicémiques, des retards de cicatrisation qui étaient la règle.

Aujourd'hui, on peut être beaucoup plus osé, mais à condition toutefois de préparer le malade, sauf le cas d'intervention d'urgence.

Dans ce dernier cas, qu'il s'agisse d'appendicite, de hernie étranglée, d'occlusion, c'est l'acte chirurgical qui importe avant tout, et ultérieurement on fera des examens d'urine répétés et des injections d'insuline ordinaire également répétées pour obtenir la disparition de toute glycosurie et de toute acidose. Pour éviter celle-ci pendant la période de diète hydrique post-opératoire, il faudra d'ailleurs donner soit du sucre, soit des jus de fruits, soit faire du sérum glycosé isotonique par voie rectale ou hypertonique par voie veineuse.

Dans tous les autres cas, il faudra d'abord préparer le malade pendant quelques jours ; on s'aidera de dosages dans les urines fractionnées des vingt-quatre heures et de glycémies. Il faut ainsi arriver à la disparition de la glycosurie, à la réduction de la glycémie.

L'insuline-protamine-zinc pourra dans ces cas parfaitement être employée. Un régime stable est aussi indispensable ; il faudra d'ailleurs en calculer la quantité d'hydrates de carbone pour en donner une quantité équivalente en nature ou sous forme de sérum après l'intervention jusqu'à la reprise de l'alimentation.

Toutes les fois que cela sera possible, l'anesthésie locale sera utilisée. Le protoxyde d'azote est aussi bien toléré. Le chloroforme sera, par contre, absolument prohibé. Pour l'éther, il faut savoir qu'il a expérimentalement chez le lapin une action hyperglycémiante.

Après l'intervention, il faudra toutefois tenir compte de la baisse momentanée du coefficient d'assimilation des hydrates de carbone, de l'insulino-résistance partielle, augmenter en conséquence les injections d'insuline et ultérieurement tenir compte de la reprise de la sensibilité à l'insuline pour éviter des accidents hypoglycémiques graves en rediminuant la quantité d'insuline.

Grâce à ces précautions, on peut dire aujourd'hui que

le diabétique s'opère comme tout autre malade, et, pour certaines interventions, telles que les cholécystectomes, les statistiques de Rabinowitch donnent même une mortalité moindre chez les diabétiques que chez les autres sujets du fait de la préparation minutieuse qui a précédé l'intervention (4 au lieu de 5,5 p. 100). Il n'en est pas moins vrai toutefois que le diabète aggrave le pronostic opératoire.

Leland S. McKittrick (1), de Boston, a établi en 1939 des statistiques sur la mortalité opératoire chez les diabétiques. Sur 976 cas, il a trouvé une mortalité globale de 8 p. 100 ; dans l'appendicite, une mortalité de 6,1 p. 100 ; dans les opérations gastro-intestinales, de 26,2 p. 100 ; dans les hernies, de 0 p. 100 ; dans la gangrène, de 13,1 p. 100 ; dans les abcès, de 8 p. 100.

H.-J. John (2) trouve, sur 14 251 cas d'intervention chirurgicale chez les diabétiques, une mortalité de 5 p. 100. Il insiste, ainsi que Pasman en République argentine, Himsworth à Londres, Joslin, Paullin aux États-Unis, Rathery en France, sur la nécessité d'une collaboration étroite du chirurgien et du spécialiste.

On voit donc que la découverte de Banting et Best, les précisions dans la conduite à tenir qu'ont apportées les chirurgiens et diabétologues contemporains ont complètement modifié le pronostic autrefois si sombre de la chirurgie chez les diabétiques.

***

Il reste à envisager les tentatives chirurgicales qui ont été faites contre le diabète lui-même et les essais de thérapeutique pathogénique des troubles vasculaires de la maladie.

Nous rappellerons seulement que Joslin et Marble recommandent d'intervenir sur les cholécystites lithiasiques en vue de prévenir l'« éclosion d'un diabète secondaire », surtout si le sujet est héréditairement prédisposé au diabète ; que Rathery conseille, chez tout diabétique présentant des accidents vésiculaires indubitables, d'intervenir chirurgicalement, et qu'il a observé dans ces conditions une grande amélioration du diabète. John, sur 8 malades, trouve une amélioration du diabète telle que, au lieu de 265 unités d'insuline par jour au total, on put après opération ne donner que 95 unités.

Des interventions sur le pancréas ont été tentées par Takats, Pieri, Huette, ayant pour but la ligature des canaux excréteurs du pancréas, d'où atrophie secondaire des acini et prolifération des îlots de Langerhans.

Ces opérations grevées d'une très lourde mortalité ont bien donné le résultat histologique attendu, mais n'ont pas réalisé les espérances de leurs auteurs au point de vue des résultats cliniques. On a essayé aussi d'intervenir sur l'hypophyse, cette clef de voûte des autres glandes endocrines, et Chabanier et Puech ont obtenu une amélioration importante d'un diabète insulino-résistant par l'hypophysectomie, cas à rapprocher d'un résultat semblable obtenu par Rathery par irradiation de la glande aux rayons X.

On est intervenu aussi sur le corps thyroïde, et, dans des cas d'association à une malade de Basedow, la thyroïdectomie a donné des améliorations et même des guérisons du diabète (Rhodenburg, O'Day, Fitz, John, Joslin et Labay).

Dans le diabète avec goitre non basedowien, l'extirpation du goitre n'a, par contre, donné aucun résultat (Joslin).

(1) *Surg., Gyn. and Obst.*, fév. 1939, t. LXVIII, n° 2, 508, 518.
(2) *Ann. Surg.*, déc. 1938, t. CVIII, n° 6, 1052-1076.

Dans le diabète sans goitre, Wilder, Forster et Pemberton ont obtenu un résultat partiel. Lammli, dans un cas de diabète avec acromégalie resté insensible à l'ablation de l'adénome hypophysaire, a constaté une amélioration après ablation d'un goitre parenchymateux diffus.

Des interventions sur les surrénales ont été pratiquées : soit extirpation de la surrénale gauche, soit énervation des surrénales dans des diabètes accompagnés ou non de gangrène.

La surrénalectomie a donné de graves mécomptes (Oppel, Pieri) chez ces malades fragiles que sont les diabétiques.

Jentzer a toutefois, dans 3 cas sur 4, eu d'heureux résultats sur la gangrène et sur le diabète.

L'énervation des surrénales a aussi donné quelques résultats intéressants à Donati, Grile, Gorracnan et Simorro, Giordano, Cicceri et Azigoni, mais elle est loin d'être sans danger.

Dans le même but d'influencer la sécrétion surrénalienne, Takats a pratiqué la splanchnectomie, mais sans résultat, sauf chez un thyroïdectomisé.

Dans les cas de gangrène, Doppler a préconisé la sympathectomie chirurgicale ou chimique, mais elle a donné à la période de gangrène de gros mécompte (Grégoire) ; par contre, l'infiltration du sympathique lombaire méritera toujours dans ces cas d'être essayée et donne parfois d'heureux résultats.

***

Pour conclure, nous dirons donc que, s'il n'y a encore aucun traitement chirurgical du diabète qui puisse être recommandé, le diabète ne doit plus être comme autrefois une contre-indication à certains actes chirurgicaux indispensables, mais que toute intervention chez le diabétique nécessite une collaboration étroite du chirurgien et du spécialiste.

EXTRACTION DES CALCULS BAS SITUÉS DE L'URETÈRE PAR LA VOIE VAGINALE

PAR
Lucien LÉGER et André GERMAIN

La portion juxta-vésicale de l'uretère — comprise entre 2 et 6 centimètres du méat uretéral — est à la fois celle où s'enclavent le plus fréquemment les calculs et celle dont l'abord est le plus difficile. La meilleure preuve de cette difficulté d'accès réside d'ailleurs dans la multiplicité des voies tour à tour proposées.

La voie iliaque parapéritonéale, voie de choix pour l'abord du segment pariétal de l'uretère pelvien, ne donne qu'un jour trop restreint quand il s'agit d'aller ôter un calcul situé au voisinage immédiat de la vessie, souvent petit et perdu dans une gangue de péri-uretérite. C'est pourquoi la plupart des chirurgiens français utilisent actuellement, pour accéder largement à l'espace rétro-vésical et à la portion terminale de l'uretère pelvien, soit la voie translatéro-vésicale de Marion, ou trans-postéro-vésicale de Yudd, soit l'extra-péritonisation de la vessie sans ouverture de celle-ci. D'autres voies d'abord, transpéritonéale, périnéale, rectale, pararectale ou parasacrée, sont, à juste titre, reléguées dans le cadre des opérations désuètes, acrobatiques, et dangereuses. Quant à l'urétérolithotomie vaginale, on ne lui accorde en général qu'une courte mention, ou on la condamne sommairement. « Elle n'est possible, dit Macquet, que

s le calcul est volumineux et très proche du cul-de-sac. Le lacis veineux qui entoure l'uretère terminal expose aux hémorragies. L'opération est pénible et inélégante. »

Il nous a semblé utile d'en appeler de ce jugement défavorable. A la faveur d'un cas opéré par l'un de nous, et à la lumière des nombreuses observations publiées dans la littérature américaine, il nous apparaît, au contraire, que l'ablation par voie vaginale des calculs urétéraux juxta-vésicaux puisse être considérée comme une opération logique, d'exécution aisée, et comportant des suites opératoires simples.

Nous ne redonnerons pas ici le détail de notre observation présentée à la Société d'urologie (21 février 1944).

Rappelons seulement qu'il s'agissait d'une pyonéphrose droite en relation avec un calcul situé dans le segment juxta-vésical de l'uretère, perçu au toucher vaginal, repéré par la radiographie simple, s'opposant à l'ascension de la sonde uretérale et à l'injection rétrograde de ténébryl. Une pyélotomie doit être pratiquée assez rapidement, pour pallier à des accidents aigus de rétention purulente.

Quinze jours plus tard, ablation du calcul de l'uretère par voie vaginale sous narcose à l'éther.

Chez cette nullipare de trente-deux ans, l'exposition du dôme vaginal nécessite une épisiotomie gauche. Le col étant attiré en bas et à gauche (du côté opposé au calcul uretéral), on pratique une incision transversale du cul-de-sac latéral droit du vagin qui, partant du col, se poursuit en dehors sur 5 à 6 centimètres. Dès lors, au doigt et au long ciseau courbe, sous le contrôle du doigt qui sent nettement la saillie du calcul, on dissèque l'uretère, qu'on arrive à accrocher avec un fil tracteur passé au-dessus du calcul et à attirer ainsi dans la brèche vaginale.

Notons qu'au cours de cette dissection uretérale nous n'avons pas été inquiétés par la moindre hémorragie. On sentait du reste l'artère utérine au-dessus et en dedans du calcul, et on prenait soin de diriger le doigt en arrière et en dehors, en tâchant de libérer l'uretère par son flanc postéro-externe.

Uretérotomie longitudinale et ablation du calcul. Comme les parois de l'uretère sont assez épaisses, on peut rapprocher ses lèvres par deux points non perforants au fin catgut. Sulfamidothérapie locale. Suture de la brèche vaginale après mise en place d'un petit drain.

Les suites opératoires ont été extrêmement bénignes. Le drain fut enlevé au bout de quarante-huit heures. Pendant deux jours seulement, il y eut un petit écoulement d'urine par le vagin.

Ultérieurement, nous avons procédé à l'extraction d'un calcul de l'uretère lombaire gauche.

L'uretérolithotomie vaginale ne connaît guère la faveur des chirurgiens français ; ce n'est cependant pas une opération nouvelle, comme nous l'ont montré les recherches bibliographiques que nous avons faites à ce sujet.

Il semble qu'il faille en attribuer la paternité à Emmett, en 1844. En 1866, Sanger publie une technique de voie d'abord de l'uretère par voie vaginale. Mais c'est Kelly qui, en 1890, décrit nettement sa technique de « colpo-uretérolithotomie ». Doyen, en 1897, rapporte deux cas où il put extraire un calcul uretéral par voie vaginale après incision du cul-de-sac antérieur du vagin et refoulement de la vessie. En 1896, J. Israël publie deux succès personnels et signale la statistique de Jeanbrau comportant, sur 172 cas, 10 uretérolithotomies par voie vaginale. La technique d'Israël était cependant complexe ; dans un premier temps, il disséquait l'uretère par voie haute et refoulait le plus loin possible le calcul dans la portion juxta-vésicale ; l'extraction du calcul était ensuite l'objet d'un second temps par voie vaginale.

Garceau, en 1904, relate un succès par incision du cul-de-sac vaginal antérieur.

Les communications plus récentes, empruntées pour la plupart à la littérature anglo-saxonne, montrent bien, par leur nombre, la faveur sans cesse croissante dont jouit à l'étranger l'uretérolithotomie par voie vaginale.

Durant ces 25 dernières années, une soixantaine d'observations ont été rapportées, notamment par Judd (1920), Cabot (1924), Lower (1925), Clay (1929), Pugh (1930), Furniss, Mann et Israël (1932), Shaw (1936), Higgins (1937), Engel (1940), Bergman (1941), Hinselmann (1942), Schwalm (1943), Gayet (1943). Les statistiques les plus importantes sont celles de Bergman (9 cas), Higgins (11 cas), Engel (15 cas). Les conclusions de ces différents auteurs sont, à peu de choses près, identiques et méritent d'être exposées brièvement.

L'**indication** type est fournie par les calculs enclavés de la partie basse de l'uretère perceptibles au toucher vaginal chez les multipares obèses. On connaît, en effet, la difficulté, chez ces femmes grasses, de la voie d'abord haute de l'uretère terminal. La proximité, au contraire, des 5 ou 6 derniers centimètres de l'uretère, du cul-de-sac antéro-latéral du vagin fait de la voie vaginale le procédé d'extraction le plus logique et le plus simple.

Au cas de calcul mobile, rétro-migrateur, Shaw conseille là encore la voie vaginale, à condition de fixer le calcul au moyen d'une sonde uretérale à demeure enfoncée à son contact et qui facilite, dureste, la recherche et la dissection de l'uretère.

La grossesse constitue une autre indication de l'uretérolithotomie vaginale. Hinselmann, après Lange, est intervenu dans ces conditions et a guéri sa malade, sans déclencher l'avortement.

Reste la question des calculs plus haut situés, à 8 ou 9 centimètres du méat uretéral, et qui ne sont pas perceptibles au toucher vaginal. La voie vaginale, de l'avis même de Higgins, ne semble alors plus indiquée. Elle est cependant encore possible, quoique plus difficile, à condition de repérer l'uretère, et de fixer le calcul par une sonde. Mais cet auteur ne la réserve qu'aux femmes obèses et en mauvaises conditions de résistance opératoire. Chez les femmes maigres, nullipares et en bon état, il préfère la voie haute.

Deux **techniques** d'uretérolithotomie vaginale ont été proposées :

1° La première, bien décrite par Garceau, semble avoir été utilisée par Legueu à la fin du siècle dernier. Elle s'adresse surtout aux calculs assez haut situés, jusqu'à 9 ou 10 centimètres. Les temps opératoires sont les suivants : incision du cul-de-sac antérieur du vagin ; refoulement et dissection de la vessie sur la ligne médiane aussi haut que possible, en refoulant le cul-de-sac péritonéal vésico-utérin et en découvrant largement la base de la vessie et l'abouchement des uretères.

Une traction sur le col vers le côté opposé au calcul expose alors l'uretère qu'on peut palper ; uretérotomie, extraction du calcul, suture ou non de l'uretère. Drain ressortant par la brèche vaginale suturée.

2° La relative complexité de cette voie d'abord s'oppose à la simplicité de la deuxième technique que nous

allons maintenant envisager, et qui vise à l'extraction des calculs directement accessibles au toucher vaginal.

L'anesthésie est affaire d'espèce ; l'épidurale semble là cependant particulièrement indiquée. C'est elle du reste que les Américains emploient le plus volontiers. Gayet s'est bien trouvé de l'anesthésie locale.

Une bonne précaution, sur laquelle insiste Shaw, consiste à placer une sonde uretérale. Sa présence empêche un calcul partiellement enclavé de s'échapper vers le haut. Shaw recommande en outre de s'assurer immédiatement avant l'opération, quand la malade est installée en position gynécologique, que l'on sent toujours bien le calcul.

On se ménagera une bonne exposition du cul-de-sac vaginal latéral par des valves appropriées. Chez notre malade, nullipare, nous avons été obligés de pratiquer une épisiotomie du côté opposé au calcul.

Prendre le col dans une solide pince de Museux et exercer une traction en bas et du côté opposé au calcul. On attire ainsi la base de la vessie et l'uretère.

Incision du cul-de-sac latéral du vagin en partant du col, prolongée en dehors aussi loin que possible. Chez notre malade, une incision de 5 à 6 centimètres a été nécessaire et suffisante. On relâche dès lors la traction sur le col, et le doigt, recourbé en crochet, enfoncé dans la plaie vaginale, commence la dissection de l'uretère en prenant comme point de repère la saillie du calcul et éventuellement celle de la sonde uretérale ; c'est là, évidemment, le temps aveugle. Mais on évite assez facilement les dangers vésical et vasculaire en se rappelant la situation de la vessie en dedans et en avant, des vaisseaux utérins, dont on perçoit les battements artériels, au-dessus, en dedans et en avant du calcul. La précaution essentielle est de *se diriger avec le doigt en arrière et latéralement par rapport au calcul senti*, de disséquer par conséquent l'uretère en l'abordant par son flanc postéro-externe.

L'uretère suffisamment disséqué, on l'amarre au-dessus du calcul et on l'extériorise au travers de la plaie vaginale. Les auteurs américains, d'après leurs descriptions, se servent à cet effet d'une longue pince type Ombrédanne et réclinent les deux lèvres de l'incision vaginale par des fils tracteurs. Nous nous sommes trouvés bien, personnellement, d'une traction modérée sur l'uretère, que nous avions amarré par un fil de gros catgut passé autour de lui, au-dessus de la saillie du calcul.

Il ne reste plus qu'à inciser l'uretère longitudinalement sur le calcul et à extraire celui-ci.

La suture de la brèche uretérale au catgut fin après uretérotomie est accessoire. On ne la pratiquera de toutes façons que si les parois en sont suffisamment épaissies pour permettre une suture à points non perforants : c'est une règle générale à toutes les uretérolithotomies.

La question de la sonde uretérale laissée à demeure pendant les vingt-quatre premières heures semble d'assez peu d'importance. Shaw recommande cette manière de faire et l'a utilisée dans trois de ses quatre cas. Higgins, par contre, n'a laissé de sonde à demeure dans aucun de ses onze cas, traités pourtant avec un plein succès. Ayant suivi nous-mêmes cette conduite, nous n'en avons pas observé d'inconvénient particulier. La pose d'une sonde vésicale à demeure est recommandée par Hinselmann. On tasse dans la plaie vaginale une petite mèche, ou on y place un drain que l'on laissera quarante-huit heures. On peut ou non suturer partiellement la plaie vaginale.

Telle est la description de l'uretérolithotomie par voie vaginale. Les suites en sont bénignes, le shock nul. Remarquable à ce point de vue est l'observation de Gayet, dont la malade subit sans sourciller une uretérolithotomie vaginale gauche sous anesthésie locale, mais mourut d'une uretérotomie lombaire pratiquée six mois plus tard.

Les *incidents opératoires* sont rares, évités par quelques précautions techniques simples.

Le *danger vasculaire* est certainement moins grand qu'on l'a prétendu. Et Bergman, sur ses 9 cas, n'a eu à déplorer qu'une hémorragie importante ; Higgins, aucune sur 11. Il suffit, pour l'éviter, de se rappeler que l'uretère est au-dessous et en dehors des vaisseaux utérins, pour se diriger en dehors après les avoir bien repérés, au besoin, par la palpation.

On se méfiera aussi de la *base de la vessie*, en abordant l'uretère en dehors et en arrière. En cas de blessure vésicale, on ferme la brèche et on met une sonde à demeure. Cet incident est du reste exceptionnel : Shaw signale cependant un cas de fistule vésico-vaginale par blessure de la vessie. C'était, à vrai dire, son premier cas, et il avoue n'avoir peut-être pas donné au doigt dissecteur la direction convenable.

L'*ouverture du cul-de-sac péritonéal* est facilement évitée et ne semble guère avoir été signalée que dans la première technique par incision du cul-de-sac vaginal antérieur et dissection de la base de la vessie.

L'*ascension du calcul* est certainement l'incident opératoire le plus fréquent. Lower signale deux échecs dus à cette cause. Bergman l'a noté cinq fois (chaque fois, du reste, il a pu rattraper le calcul par manœuvres endo-uretérales). Tous les auteurs insistent bien sur la nécessité d'amarrer l'uretère au-dessus du calcul pour éviter la rétro-migration de celui-ci et recommandent de prendre la précaution, avant l'intervention, de monter une sonde dans l'uretère au voisinage du calcul pour tâcher de le fixer.

Le *danger de fistule uretéro-vaginale* est certainement le plus gros reproche qu'on ait adressé à l'uretérolithotomie vaginale. Mais il a été beaucoup exagéré, de l'avis de tous les auteurs américains. C'est ainsi, par exemple, qu'Higgins n'a eu aucune fistule sur 11 cas.

Fréquemment, cependant, un léger écoulement d'urine par le vagin est noté dans les suites opératoires immédiates. Mais il ne dure en général que quelques jours, trois à quatre en moyenne ; des écoulements plus durables, de plusieurs semaines, sont très rares. Il ne semble pas du reste (Higgins, Bergman) que l'emploi de la sonde uretérale à demeure ou la suture de l'uretère après uretérotomie aient une influence bien manifeste pour éviter ces petits ennuis post-opératoires.

Nous pensons, en conclusion, qu'il faut en appeler de la condamnation trop sommaire de la voie vaginale pour l'extraction des calculs bas situés de l'uretère.

Les calculs enclavés de la portion juxta-vésicale, surtout ceux perceptibles au toucher vaginal, constituent l'indication majeure de l'uretérolithotomie vaginale.

Du fait qu'elle est praticable sous anesthésie épidurale ou locale, elle peut être exécutée même chez les sujets obèses en très mauvais état, incapables de supporter une intervention par voie haute.

Sa simplicité technique, la rareté des incidents et la brièveté remarquable de la convalescence, l'absence d'incision apparente sont autant d'avantages qui devraient faire connaître et apprécier davantage cette voie d'abord des calculs uretéraux bas situés.

Le Gérant :
Dr André Roux-Dessarps.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 1-45. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1945.
855. — C. O. L. 31 - 1631.

REVUE ANNUELLE

LA NEUROLOGIE EN 1944

PAR

A. BAUDOUIN et H. SCHAEFFER

Depuis plusieurs années, il nous est pratiquement impossible de prendre contact avec la littérature étrangère. Aujourd'hui, la libération de la France et l'imminence de la victoire des Alliés nous apportent l'espoir que bientôt prendra fin cet isolement si contraire aux tendances des neurologistes et si préjudiciable aux intérêts de la science : mais, pour cette année encore, nous devrons nous borner à la contribution apportée à la neurologie par les publications françaises : communications aux sociétés savantes, articles de journaux, thèses. Nous avons fait choix des questions suivantes :

1° Les tumeurs du trou occipital ;

2° Les conceptions récentes sur l'anorexie mentale ;

3° Le traitement des paralysies réflexes par le « routage » ;

4° La revue de quelques travaux récents consacrés aux applications médicales des activités bio-électriques du système nerveux.

Les tumeurs du trou occipital.

Les tumeurs du trou occipital ont été récemment l'objet d'un travail intéressant du Dr Léopold de Lima E. Silva, inspiré par le Dr Puech (1). L'auteur limite son sujet à l'étude des tumeurs bénignes et énucléables, sous-durales et extra-médullaires de cette région, les plus fréquentes d'ailleurs. Ces tumeurs naissent dans la région cervicale haute, envoient un prolongement dans la fosse cérébrale postérieure, et sont ainsi à cheval sur le trou occipital, étant à la fois intra-rachidiennes et intracraniennes. Elles ont une symptomatologie complexe du fait de leur siège, susceptible de prêter à confusion. Leur diagnostic précoce est pourtant chose indispensable, afin de permettre une exérèse précoce.

Ces tumeurs ont été signalées dès 1925 par Elsberg (3 cas) ; par Elsberg et Strauss, 1929 (3 cas) ; par Guillain, Bertrand et Garcin, 1930 (1 cas) ; par Robineau, 1932 (2 cas) ; par P. Martin et Van Bogaert, 1933 (1 cas) ; par Lereboullet et Puech, 1940 (2 cas).

Ces tumeurs sont donc rares, mais non exceptionnelles, et représentent 9 p. 100 des tumeurs extra-médullaires dans la statistique de Puech.

Ces tumeurs sont bien limitées, bénignes et énucléables, du volume d'une olive à une noix. Elles sont d'abord rachidiennes et ensuite intracraniennes ; elles ne compriment donc que secondairement le bulbe. Toutefois, le volume respectif de deux fragments, cranien et rachidien, de la tumeur est variable suivant les cas. Ces tumeurs sont le plus souvent latérales.

Histologiquement, ces tumeurs sont soit des méningiomes, soit des neurinomes, avec une fréquence à peu près égale.

Les méningiomes sont les plus fréquents. Ils s'insèrent à la face profonde de la dure-mère. Exceptionnellement, ils peuvent être sous-duraux et extra-duraux, constituant des tumeurs en sablier.

Les neurinomes s'insèrent sur les racines cervicales. De ces tumeurs, il faut distinguer : 1° les tumeurs extra-durales, cervicales hautes, de nature très diverse, qui, en refoulant la dure-mère, peuvent tenter de s'insinuer vers le trou occipital ; 2° les tumeurs de la fosse cérébelleuse, qui peuvent secondairement s'engager dans le trou occipital ; 3° les tumeurs malignes non énucléables, sous-durales et extra-médullaires ; 4° les tumeurs intramédullaires hautes et les tumeurs bulbaires.

Le tableau clinique de ces tumeurs bénignes, sous-durales et extra-médullaires, est le plus souvent le suivant :

1° Une période de début, caractérisée par des céphalées occipitales spontanées, pénibles, exagérées par les mouvements de flexion et d'extension du cou, qui ultérieurement s'irradient dans les membres supérieurs, et une rigidité douloureuse de la colonne cervicale avec douleur à la pression des apophyses épineuses qui éveille l'idée d'un mal de Pott ou d'une spondylite ;

2° Une période d'état où apparaissent des signes neurologiques qui peuvent être de trois ordres :

Des signes de compression radiculo-médullaire qui se manifestent par une parésie, puis une paralysie des membres supérieurs d'abord, et ensuite des membres inférieurs. Les troubles moteurs sont souvent hémiplégiques et ne deviennent quadriplégiques qu'à la phase terminale ;

Une amyotrophie plus ou moins marquée des membres supérieurs, souvent à type Aran-Duchenne ;

Des modifications des réflexes tendineux variables aux membres supérieurs, suivant l'atteinte respective des racines et de la moelle, et des signes de spasticité aux membres inférieurs ;

Des troubles de la sensibilité subjective et objective aux membres supérieurs, sous forme de fourmillements, d'élancements, de sensations de froid, et une hypoesthésie thermique et douloureuse, avec conservation de la sensibilité tactile, simulant la dissociation syringomyélique.

Les troubles sphinctériens manquent le plus souvent.

Les signes de souffrance intracranienne, en dehors de la céphalée déjà signalée, sont plus discrets. Les troubles respiratoires et les crises sont exceptionnels, de même que les crises hypertoniques jacksoniennes unilatérales.

L'atteinte des nerfs craniens est inconstante et discrète ; les symptômes cérébelleux fort rares.

Les signes de blocage du trou occipital pourront être mis en lumière par : *a.* la ponction lombaire faite prudemment qui pourra montrer l'existence d'une dissociation albumino-cytologique du liquide ; *b.* la positivité de l'épreuve de Queckenstedt-Stookey, ainsi que celle de l'épreuve lipiodolée faite par voie lombaire.

Le malade, s'il n'a pas été opéré, meurt subitement le plus souvent.

Le diagnostic des tumeurs du trou occipital doit être fait précocement, afin que les neuro-chirurgiens puissent intervenir efficacement. Pour le faire, il faut y penser en présence d'un malade qui se plaint de céphalées occipitales pénibles et tenaces, et d'un enraidissement douloureux du cou, et savoir rechercher les signes plus ou moins discrets d'un blocage du trou occipital par les moyens appropriés.

Inutile d'insister sur le diagnostic différentiel avec la céphalée, le torticolis, les névralgies occipitales, les radiculites cervico-brachiales, etc., et encore moins avec les diverses affections organiques de la moelle.

En fait, le diagnostic se pose surtout avec les néoformations de la région cervico-bulbaire qui ne sont pas des tumeurs bénignes sous-durales, extra-médullaires. Or le diagnostic en est très malaisé, et n'est souvent possible qu'après laminectomie.

Il faudra savoir reconnaître les anévrismes de l'artère

(1) Léopold de Lima E. Silva, Les tumeurs du trou occipital (*Thèse de Paris*)

vertébrale par ses signes stéthacoustiques, radiologiques, et parfois du fait des hémorragies méningées transitoires.

Les modifications pathologiques du trou occipital seront, en général, décelées par la radiographie.

Les tumeurs de la loge postérieure qui s'engagent dans le trou occipital ont un tableau clinique plus endocranien que médullaire, et seront assez aisées à différencier.

Le pronostic de ces tumeurs dépend de la précocité du diagnostic et de l'intervention opératoire. Celle-ci consistera dans une laminectomie haute aussi économique que possible, pour ne pas troubler la statique de la tête.

Si la tumeur a un prolongement intracrânien, il faudra agrandir le trou occipital pour en faire l'ablation.

Les deux dangers, dans les interventions sur cette région, sont le bulbe et l'artère vertébrale, qui ne doivent être lésés ni l'un ni l'autre.

Les résultats opératoires, dans l'ensemble, sont satisfaisants, et, de la statistique qu'il rapporte, l'auteur signale une mortalité opératoire de 30 p. 100.

Considérations sur l'anorexie mentale.

En ces dernières années, l'anorexie mentale a été l'objet d'un renouveau d'intérêt. Des discussions ont eu lieu sur ses rapports avec l'anorexie hystérique, avec la schizophrénie, avec les cachexies endocriniennes, et bien d'autres questions encore. Ces questions ont été évoquées dans l'intéressante thèse de Jean Carrier (1), dans le distingué rapport de Crémieux au Congrès des aliénistes et neurologistes de Montpellier (1942), et dans les discussions qui l'ont suivi (2).

L'existence d'une anorexie nerveuse, étiquetée par les premiers auteurs « anorexie hystérique », est bien établie depuis les travaux de Lasègue, de W. Gull, de Charcot, de Sollier, de Bouveret, de Gilles de La Fourette, de Janet et Raymond, de Déjerine, pour ne parler que des premiers.

Le tableau clinique en est classique. Une jeune fille, pour des motifs de coquetterie ou sans raison apparente, restreint son alimentation, ou s'alimente de friandises. Elle dit ne pas avoir faim. Puis une inappétence réelle s'installe, et l'alimentation devient une véritable corvée. Néanmoins, l'état physique reste bon, l'activité est normale si ce n'est exagérée, l'amaigrissement est discret. Les règles, irrégulières d'abord, disparaissent ensuite. La lutte contre l'alimentation s'intensifie progressivement. Les malades refusent de prendre part aux repas, utilisent de multiples supercheries pour tromper l'entourage, ou vomissent les aliments ingérés de force. Parfois, les anorexiques présentent quelques troubles du caractère, mais l'intelligence reste vive, l'activité normale, bien que la fatigue apparaisse. Mais, avec l'inanition presque complète, l'amaigrissement, d'abord lent, s'accélère vite. Le poids peut baisser de 40 et de 50 p. 100. Le tissu graisseux a disparu. Les vomissements ne sont pas rares ; la constipation est habituelle ; les urines sont peu abondantes. Le pouls est ralenti en général ; l'acrocyanose est fréquente, l'hypotension habituelle. La peau est sèche, amincie ; les chèveux sont cassants et tombent, les ongles sont cassants. La malade tombe peu à peu dans un état de cachexie progressive, morne, abattue, indifférente, obligée de garder le lit du fait de sa faiblesse. A cette étape, elle se rend parfois compte de son erreur et de son entêtement. Mais sa volonté de réagir n'est pas toujours couronnée de succès. Véritable squelette vivant, l'abattement, la torpeur, les vertiges et les syncopes ne permettent pas à la malade l'effort nécessaire pour réaliser un rétablissement, et la terminaison fatale ne peut plus être conjurée.

Ce syndrome clinique se présente le plus souvent chez la jeune fille au moment de la puberté. Rarement elle est plus tardive ; il peut exceptionnellement se rencontrer chez l'homme et s'observe parfois chez le nourrisson.

Convenablement traitée par l'isolement et l'alimentation, l'anorexie doit guérir ; mais ce qui persiste, c'est le terrain mental sur lequel cette anorexie s'est développée. C'est le terrain psychasthénique, où se développent usuellement les obsessions et les phobies. On a insisté aussi sur la coquetterie de ces malades, leur amour de la mise en scène, leur orgueil. Les troubles de l'affectivité sont fréquents. L'arriération affective et le déséquilibre instinctivo-affectif sont constants et conditionnent pour Carrier le développement de l'anorexie mentale. Cette hyperesthésie affective explique les conflits entre ces malades et leur famille, qui sont souvent le point de départ des restrictions alimentaires. Sont à signaler aussi les troubles de l'instinct sexuel, l'inquiétude sexuelle de ces malades, qui expliquent d'ailleurs l'apparition des accidents après l'évolution pubérale.

Il est probable d'ailleurs qu'il existe un certain synchronisme entre l'état mental de ces sujets et leur déséquilibre endocrino-végétatif.

L'avenir de l'anorexie mentale est favorable quand les malades sont soignés à temps par l'isolement et la réalimentation, mais le traitement est toujours long. Si les malades sortent trop précocement de la maison de santé et ne sont pas surveillés étroitement, les rechutes sont fréquentes. Les récidives, même après guérison complète, ne sont pas exceptionnelles. Elles sont fonction du terrain névropathique des malades.

Il faut distinguer l'anorexie mentale de celle que l'on peut voir survenir au cours de certains états neuro-psychiques différents, qui sont les suivants :

Les anorexies névropathiques des états neurasthéniques survenant souvent chez d'anciens gastropathes et s'accompagnant de troubles gastro-intestinaux ;

La sitiophobie que l'on peut observer au cours d'états mentaux divers, tels que : les états confuso-démentiels ; certains délires de persécution ; les psychasthéniques obsédés ; les états hypochondriaques ; les syndromes mélancoliques avec idées de ruine et d'indignité ; les démences précoces avec négativisme ; les névroses dysphagiques, où il s'agit d'une véritable phobie de la déglutition. Mais trois questions vont surtout retenir notre attention : les rapports de l'anorexie mentale avec l'hystérie ; ses rapports avec la schizophrénie ; et le diagnostic entre l'anorexie mentale et les anorexies endocriniennes.

Les rapports de l'anorexie mentale et de l'hystérie ont soulevé des controverses qui ne sont pas encore closes.

Charcot pensait que l'anorexie mentale n'appartenait pas au domaine de l'hystérie. Brissaud, Souques, Sollier soutinrent la même opinion. Babinski et Froment dissocièrent également ces deux ordres d'accidents. D'une part, l'anorexie mentale ne cède pas à la persuasion. D'autre part, les phénomènes pithiatiques ne se terminent jamais par la mort, comme il arrive parfois pour l'anorexie mentale. Ludo Van Bogaert, reprenant par contre l'opinion de Lasègue, soutint récemment la thèse opposée, la nature pithiatique de l'anorexie mentale.

Heuyer, dans une communication récente au Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de Montpellier rapportant 14 cas d'anorexie mentale, soutint une opinion similaire. « Chez tout pithiatique, dit Heuyer, il est possible de

(1) JEAN CARRIER, L'anorexie mentale (*Thèse de Paris*, 1939).

(2) ALBERT CRÉMIEUX, Les anorexies mentales (*Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de langue française*, XLIIIe session, Montpellier, octobre 1942).

mettre en évidence un mécanisme constant : 1° à la base, un intérêt passionnel d'ordre affectif ; 2° une représentation imaginative ; 3° une réalisation pathologique sans signes organiques. Or, dans l'anorexie mentale, on retrouve de façon constante ce même mécanisme. D'ailleurs, la nature de l'anorexie mentale pithiatique pure est confirmée par les résultats du traitement. »

Carrier, dans sa thèse, rapportant des observations d'anorexie nerveuse, les groupe sous trois chefs : 1° des cas d'anorexie pithiatique ; 2° des cas avec association d'anorexie mentale et d'accident pithiatique ; 3° des cas d'anorexie atypique avec des manifestations d'allure pithiatique et d'autres symptômes témoignant d'atteinte mentale profonde devant faire envisager la possibilité d'une évolution schizophrénique.

Les rapports de l'anorexie mentale et de la démence précoce ont prêté à des considérations diverses. Il n'est pas exceptionnel de constater, chez des sujets qui font de la démence précoce, un épisode d'anorexie mentale dans leurs antécédents. Et Raimbault indique les symptômes frustes d'hébéphrénie chez les anorexiques mentaux : l'indifférence émotionnelle, l'aménorrhée, le négativisme, le mutisme, des ébauches de stéréotypie.

Stoerr se demande même si l'anorexie mentale simple ne serait pas une forme fruste, monosymptomatique de démence précoce où le négativisme se bornerait aux besoins alimentaires, opinion qui a été fort discutée par Dupouy.

Il semble plutôt que l'anorexie mentale, expression de troubles fonctionnels d'origine émotive, appartient au groupe des schizoses ; et, lorsque cette tendance s'exagère, elle évolue vers la désintégration psychique et les états schizophréniques.

Anorexie mentale et cachexie endocriniennes. — Depuis que Simmonds a montré l'existence de cachexie progressive et fatale liée à des lésions irréversibles de l'antéhypophyse, des faits de même ordre ont été rapportés.

Cliniquement, il s'agit de femmes approchant de la ménopause, ou encore à la suite d'un accouchement ou d'un avortement, qui présentent un amaigrissement rapide et profond, avec une cachexie marquée et un aspect de sénilité précoce. Cet état s'accompagne d'une aménorrhée précoce, de chute presque immédiate des poils des aisselles et du pubis, de chute des dents. L'examen montre une hypotension artérielle, une hypoglycémie marquée, une chute importante du métabolisme basal. L'évolution progressive et fatale n'est pas modifiée par l'alimentation, mais seulement par les injections d'extrait antélobaire à dose suffisante et prolongée. L'examen des faits, tels que celui de de Gennes, Delarue et Roger, montre en outre que ce syndrome peut relever de lésions thyroïdiennes, ovariennes et corticosurrénales, sans altération histologiquement décelable de l'hypophyse.

Dans les faits typiques, la discrimination entre l'anorexie mentale et les cachexies endocriniennes est aisée. Mais plus nombreux sont les cas intermédiaires, dans lesquels elle est souvent difficile. Cossa estime que certains signes peuvent laisser supposer l'origine endocrinienne des accidents : la précocité et la persistance de l'aménorrhée ; l'hirsutisme ; l'hypercholestérolémie variant entre 1,80 et 2,34 ; une importante dissociation entre la courbe d'hyperglycémie par voie digestive (très basse) et la courbe par voie veineuse (très haute) ; l'action des injections d'extrait hypophysaire ; l'échec de la psychothérapie ; la positivité du test d'Aran.

Nombre d'auteurs sont actuellement portés à penser qu'entre les formes extrêmes et typiques de cachexie endocrinienne et d'anorexie mentale peuvent exister de multiples ormes intermédiaires qui, par des nuances infinies, passent de l'une à l'autre. Il est possible, comme l'admet Loeper, que l'anorexie mentale, par la dénutrition qu'elle entraîne, détermine une déficience glandulaire, de l'hypophyse comme des autres endocrines. Cette opinion concorde avec celle d'Euzière qu'une physio-pathologie commune peut bien exister pour toutes les formes d'anorexie mentale. Ces opinions éclectiques sont séduisantes et ont l'avantage de satisfaire l'esprit.

Il n'en reste pas moins que toute anorexie mentale indiscutable doit être traitée précocement par l'isolement, la psychothérapie et la réalimentation contrôlée. Si des signes d'insuffisance endocrinienne sont manifestes, l'injection d'extraits hypophysaires est indiquée, car, même dans les cas d'anorexie mentale, elle peut avoir une action trophique générale.

La rédaction de cette revue terminée, nous parvient un tout récent et intéressant article sur ce sujet de J. Decourt, Guillaumin, Brault et Verliac (1). Les auteurs rapportent trois nouvelles observations personnelles d'anorexie mentale guérie par l'isolement et l'alimentation, sans traitement opothérapique.

Pour ces auteurs, aucun caractère clinique ou biologique ne permet de différencier l'anorexie mentale de la cachexie hypophysaire.

Dans les deux cas s'observent également les modifications de la peau et des phanères, l'acrocyanose, la déshydratation des téguments, la sécheresse et la chute des cheveux, l'altération des ongles, l'hypotension artérielle, la bradycardie, l'hypothermie.

Du point de vue biologique, Decourt et ses collaborateurs relèvent dans leurs cas d'anorexie mentale : 1° l'important abaissement du métabolisme basal (— 24, — 43 et — 46 p. 100), conséquence de la dénutrition ; 2° l'hypoglycémie marquée (0gr,48 dans un cas), et la sensibilité excessive de ces malades à l'insuline (une injection de 20 unités provoqua chez une malade un coma avec accidents convulsifs) ; 3° les œdèmes, qui s'apparentent sans doute aux œdèmes de famine ; 4° des troubles discrets de l'équilibre hydrique ; 5° une élévation discrète des lipides et du cholestérol malgré la désalimentation, qui avait été donnée comme une caractéristique du syndrome de Simmonds.

Le dosage de la folliculine, de l'hormone gonadotrope et de l'hormone lutéinique dans les urines a donné des chiffres faibles. Pour Decourt, l'aménorrhée, parfois antérieure à la désalimentation et à l'amaigrissement, est d'origine psychique.

Le dosage de l'hormone cortico-surrénale donnait des chiffres sensiblement normaux.

Recherché dans deux cas, le test d'Aran était faiblement positif, comme chez les sujets normaux.

Ainsi donc, il n'existe pas de signe clinique ou biologique permettant d'établir une discrimination entre la cachexie hypophysaire et l'anorexie mentale.

Du point de vue pratique, J. Decourt et ses collaborateurs estiment que la majorité des faits rapportés en ces dernières années sous le nom de cachexie hypophysaire ou de maladie de Simmonds étaient des cas d'anorexie mentale méconnus. Il ne convient pas de nier l'existence des cachexies d'origine purement hypophysaire, mais ce sont des cas exceptionnels.

Dans la discussion, le Dr Stévenin a apporté son appui à cette manière de voir.

(1) Jacques Decourt, Ch.-O. Guillaumin, A. Brault et F. Verliac, Étude biologique de trois cas d'anorexie mentale (A propos des rapports de cette affection avec la cachexie hypophysaire) (*Annales d'endocrinologie*, t. V, n° 2, p. 69, 1944).

Considérations nouvelles sur le traitement des paralysies réflexes par le « routage ».

Les syndromes physiopathiques ou réflexes ont été, au cours de la précédente guerre, l'objet de conceptions différentes et, si l'on peut dire, opposées. Babinski et Froment, Heitz, Claude et Lhermitte, en France, s'efforcèrent de mettre en lumière les caractères particuliers des paralysies réflexes, et en particulier l'importance des troubles vaso-moteurs et thermiques, l'exagération des variations de l'index oscillométrique sous l'influence de la température ambiante ; l'apparition sous narcose chloroformique de phénomènes de surréflectivité tendineuse limités, les troubles du tonus, la surexcitabilité ou au contraire l'hypo-excitabilité musculaire mécanique, la précocité des rétractions fibro-tendineuses et l'existence de décalcification osseuse.

Tous ces faits, joints à l'absence de guérison rapide sous l'influence d'une psychothérapie armée ou non, semblent justifier l'existence d'une excitation réflexe des voies cérébro-spinales et sympathiques.

Néanmoins, certains auteurs, en particulier Roussy, Boisseau et d'Oellsnitz, tenaient les principaux éléments de ce syndrome comme d'origine pithiatique.

Les troubles réflexes n'appartiennent pas qu'à la pathologie de guerre, et les observations faites depuis ont porté à se demander si les troubles vaso-moteurs ne tenaient pas une place importante dans leur genèse, d'où les interventions sur le sympathique sous forme de dénudation et d'excision des plexus nerveux *péri-artériels*, d'infiltration et de résection des chaînes sympathiques. Les résultats de ces interventions, satisfaisants dans certains cas, furent dans l'ensemble inconstants.

Froment et ses collaborateurs rapportent trois observations de paralysies « réflexes » du membre supérieur, pures de tout appoint psychique et de toute persévération, cédant sans aucune psychothérapie à une méthode indirecte de remise en marche de la motilité volontaire (1).

La première est celle d'un jeune homme de quinze ans qui présenta une paralysie flasque globale et complète de la main consécutive à l'enfoncement d'une écharde dans la gaine des fléchisseurs, au niveau du bord interne du poignet, avec abcès récidivants.

Échec complet d'infiltrations anesthésiques stellaires précoces et renouvelées, et d'un traitement physiothérapique et radiothérapique.

La main est tombante, type de paralysie radiculaire du plexus brachial Déjerine-Klumpke. L'électro-diagnostic est négatif. La main est froide et glacée.

On tenta alors la rééducation des mouvements, guidée par deux principes : 1° l'alternance des mouvements opposés ; l'extension passive d'un muscle par contraction de son antagoniste, et *vice versa* (réaction proprioceptive de Sherrington) ; 2° le fait de solliciter des mouvements qui se combinent dans des synergies usuelles, telles que l'acte qui consiste à faire se toucher deux doigts. Le réveil de ces synergies s'avérait efficace, alors que celui de mouvements volontaires isolés restait sans effet.

L'efficacité du procédé ne consisterait pas dans la mise en jeu de syncinésies, mais dans la remise en fonction d'une synergie usuelle de collaboration. Il peut être avantageux également de faire accomplir alternativement ou synergiquement les mêmes actes par la main saine et la main malade.

Et c'est ainsi que l'on voit réapparaître lentement et progressivement les mouvements de l'index d'abord, puis du pouce, et enfin des autres doigts.

Les mouvements du poignet réapparaissent ensuite, en même temps que les troubles vaso-moteurs s'atténuent et disparaissent. Mais le membre supérieur droit reste pendant longtemps fatigable. On ne saurait nier qu'il s'agit, dans le cas présent, d'une véritable *restitutio ad integrum*.

Il s'agissait manifestement, dans ce cas, d'une paralysie hypotonique d'ordre réflexe, pure de tout élément psychopathique.

Une seconde observation est celle d'un homme de vingt-huit ans qui, à la suite d'une forte élongation du bras droit, accusa aussitôt une vive douleur dans l'épaule et présenta une impotence à peu près complète du bras. L'examen, deux mois et demi après, montrait l'absence de tout signe de lésion tronculaire ou radiculaire ; l'absence d'atrophie musculaire élective, de modification des réflexes ostéo-tendineux et des réactions électriques ; hypoesthésie légère à la main débordant le territoire du cubital.

Les trois premiers doigts fonctionnent, mais sans force ; le quatrième reste immobile ; le cinquième est en adduction forcée. Malgré tous ses efforts, la récupération de la motilité volontaire n'a fait jusqu'ici aucun progrès.

On conseille au malade de faire des exercices de préhension d'objets divers. Amélioration nette, mais persistance de l'adduction du cinquième. Le malade est incité à jouer au ballon, à le faire rebondir. Amélioration rapide, avec guérison complète.

La troisième observation est celle d'un jeune homme de vingt-trois ans, vigoureux, qui présenta un volumineux abcès chaud en avant de l'articulation de l'épaule droite ayant suppuré deux mois après double incision et drainage. Quinze jours après l'intervention, l'impotence fonctionnelle du bras était totale, en dehors de quelques mouvements du pouce. Le bras est collé au corps, le coude en hyperextension, les doigts allongés et rapprochés.

Main cyanosée plus froide et plus moite. Pas de modifications appréciables de l'index oscillométrique. Réflexes tendineux un peu plus vifs à droite. Hypoesthésie légère à la face externe du moignon de l'épaule. Chronaxies normales. Le membre supérieur est immobilisé par l'hypertonie musculaire.

Le malade était pourtant capable de tenir un verre ou un bol. On lui fait prendre un bol des deux mains et le porter à la bouche, mouvement dans lequel la contraction des fléchisseurs apparaît. Le malade arrive ainsi à boire ; les mouvements s'assouplissent, deviennent moins lents, et l'amélioration se poursuit progressivement jusqu'à guérison. Il s'agissait, cette fois encore, d'un syndrome physiopathique.

Froment et ses collaborateurs rappellent, à propos de ces trois observations, les signes cliniques bien connus de tous qui séparent ces syndromes réflexes des accidents pithiatiques. Ils insistent aussi sur leur différente évolution. Dans les accidents pithiatiques, on peut espérer, au moyen d'une psychothérapie armée ou non, obtenir un décrochage qui fasse disparaître tous les accidents en un temps plus ou moins bref. Dans les syndromes réflexes, la psychothérapie reste toujours sans effet, et la guérison est obligatoirement lente et progressive.

Le siège et le mécanisme des accidents physiopathiques restent jusqu'ici hypothétiques. Les troubles fonctionnels qui les conditionnent n'intéressent certainement ni le neu-

(1) J. Froment, Henri Hermann et H. Savet, Paralysies réflexes tenaces cédant au « routage », même après échec d'infiltrations anesthésiques stellaires. Essai d'interprétation physiologique des mécanismes d'inhibition et de résurrection motrice (*Journal de médecine de Lyon*, numéro du 5 avril 1944).

rone périphérique, ni les voies de la sensibilité consciente et inconsciente, ni les voies motrices. « On peut admettre qu'à partir des stimulations anormales développées par le traumatisme et ses conséquences il se forme, au niveau des synapses intercalées sur les voies corticales et sous-corticales, soit une inhibition, soit une dynamogénie qui dérèglent la « mélodie kinétique » dans un sens ou dans l'autre. On peut situer ces anomalies fonctionnelles dans les centres corticaux ou sous-corticaux, au niveau de la synapse pyramido-motrice. »

Le dérèglement vaso-moteur des membres intéressés s'explique par un réflexe médullaire. Il s'exerce surtout au niveau du muscle et, sans en modifier la chronaxie, crée un certain état d'irritabilité locale expliquant les contractions idio-musculaires.

Quant à l'interprétation des effets du traitement, l'observation montre que l'accomplissement de mouvements volontaires et usuels donne des résultats favorables et aboutit au rétablissement de la motricité.

Tout se passe comme si la mise en œuvre de mécanismes physiologiques avait levé petit à petit l'obstacle, le « barrage » placé sur le trajet des influx corticaux et sous-corticaux. Par comparaison avec le terme allemand *Bahnung*, il semble que l'accomplissement des mouvements volontaires ait pour résultat d'ouvrir un chemin, de frayer une route obstruée, de réaliser un « routage ». Dans l'accomplissement de ces mouvements, la volonté intervient pour déclencher l'action ; les commandes corticales de la zone frontale jouent ici le rôle prédominant, mais interviennent ensuite tous les réflexes sous-corticaux qui harmonisent les mouvements, les intègrent à la posture générale, et réalisent ainsi la « mélodie motrice ».

On peut admettre aussi que l'accomplissement répété des mouvements usuels rétablit le tonus musculaire. La disparition des troubles vaso-moteurs peut également s'expliquer par la récupération de l'activité motrice en favorisant le rétablissement d'une activité circulatoire normale.

Quelques travaux récents consacrés aux applications médicales des activités bio-électriques du système nerveux.

M. Retailleau (1) a consacré sa thèse à l'étude électro-encéphalographique de l'absence épileptique. Il a naturellement retrouvé le classique complexe « pointe-onde » (*wave and spike* des Américains). Mais son travail comporte un certain nombre de points nouveaux.

Il a mis en évidence l'action favorisante du repos sensoriel sur l'apparition de l'absence. Il a vu que le complexe pointe-onde peut se rencontrer à l'état infraclinique, c'est-à-dire en dehors de toute absence clinique. Cependant, il arrive souvent, dans ces cas, que l'on puisse déceler un « état crépusculaire » par la mesure des temps de réaction : on arrive ainsi à différencier des « degrés de conscience », des états de « conscience partielle », qui ne sont pas perçus par le sujet ni soupçonnés par l'entourage.

La thèse de Mlle Joan (2) porte sur le traitement de l'épilepsie par la diphényl-hydantoïne et son contrôle électro-encéphalographique. Elle est basée sur 80 observations.

L'auteur aboutit d'abord aux conclusions qui sont maintenant classiques sur l'efficacité du traitement, les doses à employer, l'utilité qu'il y a à associer aux hydantoïnes des doses réduites de gardénal.

(1) J. Retailleau, Étude électro-encéphalographique de l'absence épileptique (*Thèse de Paris*, 1942).

(2) Mlle Joan, Le traitement de l'épilepsie par la diphényl-hydantoïne et son contrôle électro-encéphalographique (*Thèse de Paris*, 1943).

Elle insiste sur les incidents qui suivent assez souvent l'usage des hydantoïnes employées aux doses fortes. Pour les éviter, elle conseille de suspendre la médication à intervalles réguliers, par exemple un jour sur trois ou un jour sur quatre.

Elle montre, d'autre part, la nécessité de contrôler l'efficacité d'un traitement anticomitial au moyen d'électro-encéphalogrammes pratiqués en série. Ce contrôle permet de formuler des règles dont la principale est la suivante : il n'y a pas d'amélioration durable tant que le tracé électrique du malade présente des altérations. *La médication doit être poursuivie non seulement jusqu'à la disparition des paroxysmes cliniques, mais jusqu'à la normalisation du tracé.*

La thèse de Mlle Cloche (3), réalisée, comme les précédentes, au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine de Paris, représente le premier grand travail d'ensemble sur les applications de l'électro-encéphalographie à l'étude de l'épilepsie.

Après un excellent exposé des caractères du tracé normal, Mlle Cloche se limite aux tracés infracliniques des épileptiques et rappelle les conditions où il convient de se placer pour les rendre aussi significatifs que possible : repos sensoriel, proximité d'un paroxysme clinique, action adjuvante de l'hyperpnée. Puis — et c'est là le sujet essentiel de son travail — elle procède à une confrontation des formes cliniques et des formes électriques de l'épilepsie. Elle se base sur 70 observations d'épilepsie essentielle, suivies et traitées régulièrement, contrôlées par de nombreux examens électriques (au minimum trois par malade) ; le temps d'observation a varié entre six mois et trois ans et demi.

Pour classer une épilepsie ou légère ou grave, l'auteur part naturellement de la clinique. L'épilepsie est bénigne quand les crises ne sont apparues que dans l'adolescence, qu'elles sont assez rares, qu'elles se contrôlent aisément par des doses moyennes de médicaments anticomitiaux. L'absence de troubles psychiques est aussi un caractère essentiel. Les épilepsies graves sont souvent apparues dans la première ou la deuxième enfance : les crises sont fréquentes, surviennent par bouffées ; les médicaments, bien qu'employés à forte dose, agissent fréquemment de façon imparfaite, surtout quand il y a prédominance de petit mal. Enfin, les troubles psychiques sont fréquents et vont des altérations du caractère à la démence épileptique.

Les signes électriques sont fort différents dans les deux cas. Dans les formes bénignes, le rythme normal α est conservé : il s'y ajoute de temps en temps des bouffées paroxystiques d'ondes lentes qui disparaissent quand on s'éloigne d'un paroxysme clinique ; ces altérations sont coupées par la réaction d'arrêt et renforcées par l'hyperpnée. Dans les formes graves, le rythme normal α a complètement disparu, si bien que le tracé n'a plus aucun caractère normal. Il est remplacé par un rythme de base plus lent, voisin de 5 à 6 H, mais d'ailleurs assez instable. Il s'y surajoute des altérations paroxystiques nombreuses, polymorphes, mais très lentes, qui sont exagérées par l'hyperpnée.

Entre ces deux tableaux extrêmes, dont l'un peut être presque normal et dont l'autre ne présente plus aucun caractère de normalité, il peut exister toute une série d'intermédiaires, et Mlle Cloche s'applique à leur description.

Toujours dans le domaine de l'électro-encéphalographie, nous signalerons un très intéressant travail de Mlle G. Bounes, MM. L. Bugnard, H. Fischgold et J. Planques (4) [de Tou-

(3) Mlle Régine Cloche, L'électro-encéphalographie dans l'épilepsie (*Thèse de Paris*, 1944).

(4) G. Bounes, L. Bugnard, H. Fischgold et J. Planques, Signes électriques de l'anémie corticale provoquée chez l'homme (*Acad. de médecine*, séance du 28 novembre 1944).

ouse]. Ils ont montré qu'en comprimant chez l'homme les carotides au cou, pendant dix à trente secondes, ce qui amène un état plus ou moins accentué d'anémie cérébrale, on provoque l'apparition d'ondes lentes, de 1 à 3 H, qui cèdent dès que la compression est levée. Ce fait est fort important pour l'interprétation des ondes lentes. Elles se présentent bien comme l'expression d'un état de souffrance du cortex, mais cette souffrance peut tenir, selon les cas, à des causes organiques ou fonctionnelles.

Si nous passons maintenant à l'électromyographie, elle a fait l'objet d'un travail d'un grand intérêt, la thèse de M. J. Lerique (1). C'est une première mise au point des patientes et ingénieuses recherches d'électromyographie élémentaire poursuivies au laboratoire de pathologie générale par MM. J. Lefebvre et J. Lerique (2). Il s'agit de l'enregistrement du potentiel d'action d'une seule fibre musculaire (plus exactement, d'une seule grappe neuro-myonique) par des électrodes spéciales que l'on introduit dans le muscle exploré. C'est une technique fort délicate, dont Adrian et Bronk ont été les instigateurs.

MM. Lefebvre et Lerique pratiquent des enregistrements rapides à la vitesse de 60 centimètres par seconde. Cela leur permet d'étudier non seulement la fréquence et l'amplitude des potentiels musculaires, mais aussi et surtout leur forme. La durée d'une secousse dans une fibre normale est d'environ 10 millièmes de seconde (10 σ).

Les auteurs ont constaté, après Adrian et Bronk, que le muscle gradue son effort soit en variant le nombre des unités motrices en activité, soit en variant la fréquence des potentiels d'action des fibres musculaires.

En pathologie, ils ont étudié le comportement de la fibre musculaire dans la tétanie (3), les maladies de Thomsen et de Steinert, et au cours des dégénérescences (4) neuro musculaires.

Ils croient être arrivés à distinguer sur leurs tracés le potentiel d'action de la plaque motrice de celui de la fibre elle-même.

C'est un fort important problème de physio-pathologie musculaire auquel s'attaquent les deux auteurs, en même temps que l'école scandinave de Lindhard et Buchtal. De ces recherches naîtra certainement une ample moisson de découvertes.

(1) JEAN LERIQUE, L'électromyographie élémentaire chez l'homme. Sa technique ; sa contribution à la physio-pathologie de la R. D. et de la myotonie (*Thèse de Paris*, 1943).

(2) J. LEFEBVRE et J. LERIQUE, L'électromyogramme élémentaire en clinique (*Société d'électro-radiologie*, séance du 30 mai 1943).

(3) J. LEFEBVRE et J. LERIQUE, Note sur l'électromyogramme élémentaire chez l'homme (*C. R. Soc. biol.*, 1943, 137, p. 636).

(4) R. TURPIN, J. LEFEBVRE et J. LERIQUE, Modifications de l'électro myogramme élémentaire et troubles de la transmission neuro-musculaire dans la tétanie (*C. R. Acad. sciences*, 1943, 216, 579-580).

J. LEFEBVRE et J. LERIQUE, De l'existence et de la forme de l'électromyogramme dans la R. D. par lésion traumatique des nerfs périphériques (*C. R. Soc. biol.*, 1943, 137, p. 637).

QUE PEUT APPORTER L'ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIE A LA PRATIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE ?

PAR

A. BAUDOUIN, H. FISCHGOLD et A. RÉMOND

C'est il y a quinze ans que H. Berger, d'Iéna, faisait connaître sa découverte de l'électro-encéphalogramme humain.

La nouvelle technique fut bientôt employée dans tous les pays du monde, et les publications qui la concernent se sont multipliées.

Nous allons nous efforcer de montrer les services qu'elle paraît susceptible de rendre dans l'examen et le traitement des malades atteints d'affections neuro-psychiatriques.

Nos recherches personnelles dans ce domaine datent de 1937. Au début, elles furent poursuivies, au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine de Paris, avec un appareillage peu adapté aux buts cliniques : enregistrement photographique par l'intermédiaire de l'oscillographe de Dubois.

En 1940, M. Lerique nous aida à mettre au point une nouvelle installation qui permettait l'enregistrement à encre sur papier ordinaire. Quatre colonnes d'amplificateurs commandaient alors l'inscription simultanée de quatre territoires craniens. C'est au moyen de cette technique, à la fois simplifiée et perfectionnée, que nous avons pu aborder l'étude électrique de l'épilepsie. Ce sont ces nouvelles dispositions qui ont abouti en 1941 à la mise au point d'une technique d'examen standardisée, et nous avons publié à la même époque les premiers résultats statistiques portant sur un nombre important de malades (1, 2, 3).

En même temps prenait naissance le laboratoire d'électrologie du service de neuro-chirurgie du Dr Puech, à l'hôpital psychiatrique Sainte-Anne. Là, il a été possible de s'attaquer à l'exploration systématique des tumeurs cérébrales, ainsi qu'à l'étude des traumatismes cranio-encéphaliques récents ou anciens (4).

Ce travail donne le résumé des recherches de ces quatre dernières années, recherches effectuées sur ces sujets dans les deux laboratoires, grâce à une équipe animée par le même esprit et visant un seul but : *intégrer l'électro-encéphalographie dans la clinique neuro-psychiatrique.* En quatre ans, il a été enregistré 2 912 tracés provenant de 1 676 malades dans le laboratoire de la Faculté, et 1 813 tracés provenant de 1 458 malades dans celui du service de neuro-chirurgie. Un tel travail accompli en pleine guerre et sous l'occupation n'a été possible que grâce au concours inlassable de tous ceux qui ont assuré la continuité de l'effort commencé : Mme Fischgold Mlles Cloche et Joan, Mme et M. Lerique, M. Ubersfeld, auxquels nous adressons tous nos remerciements.

Beaucoup, parmi les meilleures de nos observations sont dues au Dr Puech et à ses assistants : grâce à eux, nous avons pu faire marcher de pair, dans nombre de cas, la clinique, l'exploration électrique et la vérification opératoire des lésions. A eux aussi nous exprimons notre gratitude.

L'électro-encéphalogramme du sujet considéré comme normal.

Les caractéristiques de l'électro-encéphalographie normale se trouvent dans la littérature (5, 6, 7). Rappelons seulement que le rythme α (alpha), obtenu quand le sujet est au repos, a une fréquence de 8 à 12 à la seconde, et ne prend son allure définitive qu'à partir de sept à huit ans. Il se trouve modifié par le sommeil naturel. Ce rythme alpha, chez la plupart des sujets, se trouve supprimé par l'ouverture des yeux : il apparaît alors un rythme β (bêta), plus rapide, largement moins ample et surtout beaucoup moins stable. C'est la réaction dite « d'arrêt ».

A l'époque des débuts de l'électro-encéphalographie, tout paraissant net et simple : on croyait tenir des critériums indiscutables de l'électro-encéphalogramme normal, et tout ce qui ne rentrait pas dans cette norme était considéré comme pathologique. Entre l'électro-encéphalogramme « normal » et l'électro-encéphalogramme anormal, la frontière paraissait tracée.

Deux séries de faits sont venus modifier ce bel ordre.

Tout d'abord, les auteurs américains (8) ont constaté, dans le cas particulier des épileptiques, que 60 p. 100 des membres de la famille directe du comitial (père, mère, frère, enfants) présentent des encéphalogrammes nettement altérés. Ils vont même jusqu'à rapporter ce chiffre étonnant : aux États-Unis, il y aurait 25 dysrythmiques cérébraux pour un comitial avéré. Selon les mêmes auteurs, l'épilepsie maladie, ou comitialité, nécessite pour se développer la rencontre de cette dysrythmie héréditaire avec une atteinte cérébrale acquise (traumatisme cérébral ou anoxémie au moment de l'accouchement, infection, traumatismes craniens ultérieurs, etc...).

La notion de cette dysrythmie étant acquise, l'obligation s'impose, avant tout enregistrement, de faire une enquête sur les antécédents familiaux directs du sujet examiné, pour rechercher l'existence possible d'un parent atteint de mal comitial. La présence d'un tel malade dans l'entourage familial immédiat du sujet imposera certaines réserves dans l'interprétation du tracé.

Un deuxième ordre de faits, celui-là aussi très intéressant, est que certains sujets considérés comme normaux, et en dehors de toute parenté épileptique, peuvent présenter dans leurs tracés des ondes lentes sur n'importe quelle région.

Lindsley et Cutts (9) ont fait une étude systématique d'enfants et d'étudiants normaux, et ils ont pu confirmer, tout en le précisant, le fait que certains d'entre eux présentent, à côté du rythme alpha normal de 8 à 12, des ondes plus lentes d'une fréquence pouvant descendre au-dessous de 6, jusqu'à 4 et 3 à la seconde. Cependant ces ondes lentes sont de petite amplitude et, dans la plupart des cas, se distinguent par là de celles que l'on utilise pour faire un diagnostic d'anormalité pathologique. Ces mêmes auteurs évaluent à 10 p. 100 la moyenne des sujets normaux, ou tout au moins libres dans leur présent et leur passé de toute atteinte cérébrale, et porteurs d'un électro-encéphalogramme plus ou moins anormal. Ce pourcentage s'applique aux individus âgés de vingt-cinq à quarante-cinq ans. L'enfant au-dessous de sept à huit ans, qui, on le sait, présente des fréquences cérébrales très basses, l'enfant un peu plus âgé, mais dont le rythme définitif n'est que récemment acquis, montrent une tendance plus grande à la dysrythmie. De même, avec le début de l'involution sénile, le pourcentage de la « dysrythmie normale » s'accroît de nouveau vers la cinquantaine (10).

L'existence de cette dysrythmie chez le normal impose les plus formelles réserves devant les altérations minimes, à la limite de la normale, observées chez les sujets examinés. Elle ne gênera naturellement pas la lecture et l'interprétation des tracés dès que la dysrythmie est ample, abondante, ou surtout unilatérale ou encore plus localisée, ce qui arrive dans un très grand nombre de cas cliniques. De plus, les altérations du rythme dues à l'épilepsie ou à une autre affection du cerveau sont, comme nous allons le voir, variables dans le temps ; le tracé E. E. G. d'un malade évolue, en effet, sous l'action de multiples facteurs, tandis que l'E. E. G. d'un sujet normal reste remarquablement fixe ; enfin, l'épreuve de l'hyperpnée accentue beaucoup la dysrythmie dans toutes les maladies du cerveau et ne modifie que très peu le tracé d'un sujet normal. Dans les cas douteux, la répétition des examens permettra une interprétation correcte du tracé.

Un effort considérable a été fait pour rendre la lecture des tracés toujours plus objective, en établissant des « indices » d'anomalie.

Nous citerons dans ce domaine l'analyseur de fréquence de Grass et Gibbs qui permet de mesurer l'énergie représentée dans chaque fréquence de l'électro-encéphalogramme. C'est un procédé d'une extrême finesse, mais qui malheureusement ne paraît pas posséder les qualités de simplicité requises par une technique d'application courante. D'autres auteurs ont essayé de caractériser un tracé encéphalographique en mesurant, sur une longueur de tracé donnée, soit le pourcentage des ondes alpha, soit le pourcentage des ondes lentes ou delta : le « delta index », le « delta excess », le « desintegration factor », le Wellen Index » représentent tous autant d'efforts intéressants vers une lecture objective de l'électro-encéphalogramme (11).

Les réserves que nous avons formulées plus haut ont une importance qui varie d'un cas à l'autre, mais il ne faudrait pas croire qu'elles entravent l'emploi clinique de la méthode.

En matière d'électro-encéphalographie clinique, seules les grosses altérations, les anomalies nettes et constantes doivent être retenues pour l'établissement d'une réponse.

L'électro-encéphalogramme dans l'épilepsie.

Au cours de l'épilepsie, on peut observer deux sortes de phénomènes bio-électriques : ceux qui accompagnent les paroxysmes cliniques et ceux qui se manifestent en dehors d'eux.

Du point de vue du diagnostic, les premiers sont les moins intéressants. Au cours d'une crise de grand mal, tout enregistrement est, en général, impossible. Il n'en est pas de même au cours de l'absence épileptique, même si elle est légère au point de passer inaperçue d'un observateur peu averti : elle s'accompagne toujours, sur toutes les dérivations, d'un complexe lent (3 par seconde), absolument caractéristique, formé d'une pointe aiguë et d'une onde arrondie en coupole. C'est le *wave and spike* des Américains, que nous traduisons complexe pointe-onde pour marquer la précession de la pointe (12).

Les altérations électriques qui se produisent chez un épileptique dans l'intervalle des paroxysmes cliniques de grand ou de petit mal constituent les « crises électriques infracliniques ».

Elles sont composées d'une série de signes, plus ou

moins groupés. Dans une thèse récente, Mlle R. Cloche (14) a rassemblé les données de la littérature et nos propres constatations ; elle a montré que la gravité du tableau électrique de l'épilepsie va de pair avec la gravité du tableau clinique.

A-t-on affaire à une épilepsie cliniquement bénigne, à crises rares, sans troubles psychiques, cédant à des doses modérées de médicaments anticomitiaux ? Dans ce cas, le rythme de base alpha est à peu près conservé : mais il est de temps en temps remplacé par des ondes lentes, du rythme de 2 à 4 par seconde, d'amplitude un peu accrue. On peut avoir des pointes, exceptionnellement un complexe pointe-onde isolé.

Si, au contraire, l'épilepsie est du type grave, à crises fréquentes et répétées, avec troubles psychiques, cédant mal aux médications anticonvulsivantes, le tracé est tout différent. Le rythme normal alpha a disparu ; il est remplacé par un rythme plus lent, battant, par exemple, cinq à huit fois par seconde, beaucoup plus labile. Sur ce rythme déjà ralenti se greffent des accidents paroxystiques analogues à ceux de la forme précédente, mais plus nombreux et plus accentués.

Tous les intermédiaires peuvent s'observer entre ces deux tableaux. A noter que les accidents paroxystiques apparaissent souvent sur une seule dérivation : d'où l'utilité, sur laquelle nous avons insisté, des enregistrements simultanés multiples. A noter aussi le rôle de l'hyperpnée, sur laquelle nous avons également insisté. Même modérée, elle transforme, en les aggravant, toute la série des altérations. Un tracé presque normal devient nettement pathologique : un tracé déjà pathologique sera entièrement bouleversé.

Les données qui précèdent ont naturellement été appliquées, en France et à l'étranger, à la pratique médicale de l'épilepsie : diagnostic, pronostic, conduite du traitement. Nous-mêmes avons consacré à ces questions un effort soutenu, et ce sont surtout les résultats de notre expérience personnelle que nous allons nous permettre de résumer.

L'électro-encéphalo-diagnostic de l'épilepsie. — Le diagnostic de l'épilepsie se pose surtout au médecin dans les deux cas suivants :

a. Un sujet a eu, ou dit avoir eu, une crise convulsive. Le récit qui en est fait manque de netteté, ou bien le médecin a des raisons d'en suspecter la véracité. Est-ce ou non de l'épilepsie ?

On soumet le sujet à l'examen électro-encéphalographique pour chercher s'il existe des altérations infracliniques. Un tracé positif donne de très grandes probabilités au diagnostic d'épilepsie, car les crises convulsives d'autre nature — crise simulée, crise pithiatique, crise émotive pure — ne s'accompagnent pas d'altérations nettes du tracé électrique infraclinique.

Mais que signifie un tracé négatif ? Pour répondre à cette question, il convient de savoir si tout épileptique, examiné dans de bonnes conditions, présente à certains moments un tracé anormal. Si tous ne le présentent pas, quel est le pourcentage de ceux qui le présentent ? Le seul moyen de répondre à ces questions est d'établir des statistiques, en soumettant à l'examen électrique un nombre aussi grand que possible d'épileptiques *avérés*.

Notre dernière statistique a été communiquée au Congrès des aliénistes et neurologistes de langue française, tenu à Montpellier en octobre 1942 (13 et 15). Elle portait sur 390 comitiaux, dont la plupart ont été examinés à plusieurs reprises. Nous avons montré que le rapport du nombre des cas positifs à celui des cas examinés varie avec la technique d'examen, l'âge des malades et la forme de la maladie. Pour le rendre aussi élevé que possible, il faut : 1° enregistrer sur des dérivations multiples ; 2° placer l'examen le plus tôt possible après un paroxysme clinique. *Cette dernière condition,* que nous avons été les premiers à signaler, *est particulièrement importante, car le tracé électro-encéphalographique de l'épilepsie est nettement évolutif.*

D'autre part, la positivité diminue progressivement à mesure que l'âge des malades augmente. Enfin, certaines formes d'épilepsie sont plus positives que d'autres : c'est dans l'épilepsie généralisée banale, dite essentielle, que l'on a l'indice de positivité le plus élevé.

En tenant compte de toutes ces données, nous avons fourni des chiffres pour les diverses catégories de malades. La positivité est de près de 100 p. 100 (exactement 99,2 p. 100) dans un groupe très important (247 sur 390), qui est le suivant : « Malades de moins de trente-cinq ans, présentant une forme d'épilepsie essentielle généralisée, examinés électriquement moins de quinze jours après un paroxysme clinique ». Dans les épilepsies post-traumatiques, la positivité n'est que de 36 p. 100.

b. Un sujet a présenté un accident subit, dont la nature peut être très variée : miction involontaire, attaque de sommeil (narcolepsie), impulsion irrésistible... En raison du caractère paroxystique, bien des auteurs considèrent qu'il s'agit d'épilepsie, c'est-à-dire que, dans leur pensée, les mêmes mécanismes sont en jeu. On peut discuter indéfiniment, puisque, dans les deux cas, les mécanismes nous sont inconnus. Nous nous efforçons de soumettre le plus grand nombre possible de ces malades à l'examen électro-encéphalographique, pour établir des statistiques de positivité. Mais il nous est pour le moment impossible de conclure. D'une part, c'est un travail de longue haleine, étant donnée la rareté relative des faits cliniques : d'autre part, les résultats des examens sont plus difficiles à interpréter que dans le cas des crises convulsives, où le diagnostic étiologique est assez nettement circonscrit.

L'électro-encéphalo-pronostic de l'épilepsie. — Les résultats que nous avons obtenus à ce point de vue ont été rapportés dans la thèse de Mlle Joan (16). Nous proposons, un peu schématiquement, de classer les malades en trois catégories :

1° Ceux qui, soumis à une thérapeutique appropriée, s'améliorent à la fois cliniquement et électriquement. Bon pronostic éloigné.

2° Ceux qui voient leurs crises disparaître alors que leur électro-encéphalogramme ne se modifie que peu ou pas. Le pronostic est à réserver, et il convient de continuer la médication. Ces malades pourraient se comparer aux syphilitiques dont les lésions cliniques ont disparu par le traitement, alors que les réactions humorales restent positives.

3° Ceux chez qui une médication énergique, prolongée et variée, n'influence ni le versant clinique, ni le versant électrique de la maladie. Ces cas, heureusement rares, sont d'un mauvais pronostic ; ce sont ceux où l'on doit discuter de l'opportunité de l'encéphalographie gazeuse.

Nous n'avons jamais vu de cas s'améliorer électriquement alors que les paroxysmes cliniques restaient inchangés ou, *a fortiori*, s'aggravaient.

L'électro-encéphalogramme dans les tumeurs intracraniennes.

En 1936, Walter, de Londres, dans un travail qui eut un grand retentissement, insista sur la valeur localisatrice de l'électro-encéphalogramme dans le diagnostic des tumeurs cérébrales : l'écorce voisine de la tumeur émet des ondes à rythme très lent (2-3 à la seconde) que l'auteur propose d'appeler *ondes delta*. Voici, toujours selon Walter, les données essentielles concernant les signes électriques des tumeurs cérébrales (18) :

a. Les tracés obtenus à la surface du crâne ne sont qu'une « copie en miniature » de ceux obtenus par enregistrement direct de l'écorce.

b. Les variations de potentiel proviennent de l'écorce voisine de la tumeur et *non de la tumeur elle-même*, qui est électriquement inactive (1).

c. Dans l'hypertension intracranienne, on trouve des ondes lentes *généralisées*, dites « ondes de pression », qui rappellent les ondes de l'anesthésie. « Il est probable, dit Walter, qu'elles ne résultent pas de l'accroissement de a pression intracranienne, mais des modifications secondaires qui l'accompagnent. »

d. Quand l'écorce est lésée par une tumeur qui l'infiltre ou la comprime, et sans qu'il y ait encore hypertension intracranienne, des ondes lentes sont enregistrées sur le crâne à l'endroit où l'intervention ultérieure montrera la présence d'une tumeur.

Ce travail date de 1936 : depuis ont paru successivement les travaux de Case et Bucy (19), de Williams et Gibbs (20), et de J.-R. Smith, Ch.-W. Walter et R.-W. Laidlew (21). Ce dernier mémoire est consacré aux tumeurs de la fosse postérieure.

En février 1940, Baldes, Woltman et McKendree Craig communiquaient à la *Chicago Neurological Society* une statistique de 43 cas. Le diagnostic électrique se montrait exact dans 87 p. 100 des cas (22).

Devant la même société, Earl Walker rapporte avoir examiné 100 cas de tumeurs cérébrales; chez la moitié des malades, la localisation fut « parfaite »; chez les autres, plus ou moins bonne.

Une note discordante se trouve, toujours devant la Société de Chicago, sous la plume de Percival Bailey, qui considère la méthode comme encore pleine d'embûches.

On trouvera enfin des indications sur la même question dans les publications de Hughes Joseph, de Jasper, ainsi que dans un travail de Scarff et Rahm (23).

Dans ce domaine, notre expérience personnelle est basée sur environ 100 observations de tumeurs cérébrales, ayant toutes subi le contrôle ventriculographique et opératoire, dans le service du Dr P. Puech.

Les enregistrements ont été faits par l'un de nous au début, et au cours des dernières années par Mme Lerique-Koechlin, qui prépare sur ce sujet un travail détaillé.

Dans l'ensemble, les constatations de W.-G. Walter et des autres auteurs cités se trouvent entièrement confirmées.

Nous distinguerons : 1° *les tumeurs des hémisphères*, touchant de près ou de loin à la convexité ; 2° *celles de la base, voisines du troisième ventricule*, mais placées au-dessus de la tente hypophysaire ; 3° les *adénomes hypophysaires*, et enfin 4° *les néoformations sous-tentorielles de la fosse postérieure*.

L'électro-encéphalogramme n'explore que le cortex, et seulement celui de la convexité des hémisphères. On ne peut donc espérer une localisation correcte, grâce à un secteur limité d'ondes delta, que dans les tumeurs des hémisphères, et ceci à condition qu'elles ne soient pas trop éloignées du cortex et qu'elles soient assez volumineuses.

Les tumeurs de la base, affleurant le troisième ventricule, donnent très régulièrement des ondes lentes généralisées sur toute la surface du crâne. Nous pensons, avec M. Cl. Vincent, qu'il existe dans cette région un centre régulateur des fonctions corticales, et que les ondes lentes peuvent s'expliquer par la perturbation de ce centre.

Tant que la néoformation reste cantonnée dans la loge hypophysaire, séparée de la cavité cranienne par la dure-mère, l'activité électrique des hémisphères n'est pas troublée.

Enfin, les tumeurs de la fosse postérieure restent quelquefois sans expression électrique particulière, quoique dans la plupart des cas elles finissent par entraîner dans la souffrance le cerveau tout entier ou des aires importantes de sa surface. C'est sans doute qu'alors le blocage de l'aqueduc de Sylvius a entraîné la dilatation du troisième ventricule, ce qui a amené les perturbations fonctionnelles dont nous venons de parler.

Mais le siège et le volume de la tumeur ne sont pas seuls à conditionner les altérations ou l'aspect normal de l'électro-encéphalogramme. La *nature histologique*, le caractère infiltrant ou non, intracérébral ou extra-cérébral, la rapidité avec laquelle la tumeur se développe, tous ces facteurs intimement liés entre eux jouent un rôle considérable.

Pour le même siège, un gliome à développement rapide déterminera autour de lui un foyer d'ondes lentes beaucoup plus important qu'une tumeur lentement progressive comme un méningiome ; de même, le cortex réagira d'une manière différente si une tumeur profonde se développe vers l'intérieur ou vers l'extérieur.

Enfin, le *stade évolutif* joue à son tour un rôle considérable : la même formation, se développant au même endroit, s'accompagne d'un tracé électro-encéphalographique différent suivant qu'elle est à son premier début ou qu'elle a déjà eu le temps d'entraîner des perturbations dans la vie du cerveau entier par les mécanismes dont il vient d'être question.

Ceci dit, les résultats de l'électro-encéphalogramme dans les tumeurs cérébrales peuvent se classer sous trois chefs :

1° *Électro-encéphalogramme positif localisé.* — Les ondes lentes n'existent que sur une zone limitée du crâne. Si les ondes delta sont constantes, visibles sur plusieurs tracés de contrôle, si le sujet est indemne d'épilepsie ou suffisamment éloigné dans le temps d'une crise d'épilepsie, l'existence d'un foyer localisé d'ondes lentes acquiert une valeur considérable. Un tel résultat, obtenu dans des conditions techniques parfaites, permet l'affirmation qu'il *y a un processus anormal dans l'écorce, à l'endroit indiqué par l'électro-encéphalogramme*.

C'est au neurologiste et au neuro-chirurgien que *revient le rôle d'intégrer ce signe électrique dans l'ensemble d'un tableau* qui comprend, par ailleurs, les données fournies par les examens clinique, radiologique, oculaire et otologique.

Un foyer d'ondes lentes prendra une importance de premier plan, comme étant le signe unique, s'il provient d'une région cliniquement muette, comme la région temporale droite ou un lobe frontal : il vient confirmer l'examen clinique et renforcer la localisation déjà faite par lui si on l'enregistre au niveau de la région motrice, des lobes occipitaux ou pariétaux.

Un fait nous paraît certain : *dans un tableau clinique*

de tumeur cérébrale des hémisphères, le foyer d'ondes lentes bien limité mène sur la tumeur ou dans son voisinage.

Il est entendu, et nous le rappelons, qu'en clinique neurologique l'expression tumeur cérébrale doit être prise dans un sens large : à l'intervention, le neuro-chirurgien pourra trouver, aussi bien qu'une tumeur proprement dite, un tubercule, ou un abcès. Comme la plupart des symptômes, l'électro-encéphalogramme n'a guère de signification étiologique.

2° *Électro-encéphalogramme positif généralisé.* — Les ondes lentes sont répandues sur toute la surface du crâne.

C'est un signe qui nous apprend que la totalité du cortex subit la répercussion de l'affection en cause, mais il manque de toute valeur localisatrice.

Nous l'avons trouvé dans :

a. Des tumeurs cérébrales multiples ;

b. De volumineuses tumeurs cérébrales des hémisphères ayant entraîné une grande hypertension intracranienne avec stase papillaire importante et très probablement un gros œdème du cerveau. Dans ce cas, une injection de sérum hypertonique peut nettoyer les altérations diffuses sans modifier un foyer d'ondes lentes localisées ;

c. Immédiatement après une crise d'épilepsie chez un sujet porteur d'une tumeur cérébrale ; si on refait l'examen dix ou quinze jours après la crise, les ondes lentes diffuses disparaissent ;

d. Les tumeurs cérébrales de la base du cerveau, plus ou moins voisines du troisième ventricule, comme les cranio-pharyngiomes ;

e. Certaines tumeurs cérébrales de la fosse postérieure, ayant entraîné une dilatation des ventricules par suite du blocage de l'aqueduc de Sylvius.

Nous venons d'énumérer *ce que nous avons vu* ; mais il y a, sans doute, d'autres conditions que nous ne connaissons pas encore, et qui se répercutent par l'existence d'altérations diffuses, en cas de tumeur cérébrale.

3° *Électro-encéphalogrammes normaux.* — Nous avons observé bon nombre de cas de tumeurs cérébrales avec E. E. G. normal. Il s'agissait :

a. De tumeurs de tout petit volume ;

b. De tumeurs à évolution très lente, en particulier de tumeurs bénignes, comme des méningiomes ;

c. De tumeurs hypophysaires, séparées de la cavité cranienne par une tente dure-mérienne intacte ;

d. De certaines tumeurs bénignes de la fosse postérieure, comme le neurinome de la VIIIe paire, tout au moins pendant un certain stade ;

e. De tumeurs profondes suffisamment éloignées et du cortex et du troisième ventricule.

Nous devons envisager enfin l'électro-encéphalogramme normal comme résultant d'un examen insuffisant. Un résultat négatif aura forcément une valeur moindre qu'un résultat positif, mais cette valeur négative s'accroît si on a enregistré un nombre suffisant de territoires cérébraux. *La négativité d'un résultat doit inciter à multiplier au maximum les régions enregistrées*, pour ne pas laisser échapper un foyer d'ondes lentes très limité.

L'électro-encéphalogramme des traumatismes cranio-cérébraux.

On savait depuis assez longtemps que, dans certains cas de traumatismes cranio-cérébraux, l'E. E. G. est perturbé. (Voy. le livre de MM. Bertrand, Delay et Mlle Guillain (6).]

Mais ce n'est qu'à partir de la publication de Jasper, Kershman et Elvidge (24) que l'on a compris l'intérêt qu'il y a *à soumettre à l'examen électro-encéphalographique tous les sujets ayant subi un traumatisme cranien.*

En étudiant 64 cas de traumatisés, dont 37 récents et 27 anciens, Jasper et ses collaborateurs arrivaient à des conclusions de grande importance pratique :

1° En cas de traumatisme cranien, l'altération du tracé se traduit par : *a.* des ondes delta de 1 à 6 à la seconde, plus ou moins continues ; *b.* l'irrégularité ou la désorganisation du rythme ; *c.* des complexes électriques paroxystiques rappelant ceux de l'épilepsie ;

2° La sévérité du traumatisme se mesure à l'importance des altérations électriques ;

3° L'électro-encéphalogramme s'améliore en même temps que l'état clinique du malade, mais l'altération électrique peut persister plus longuement que les signes cliniques ;

4° Dans certains cas de traumatisme sévère, les altérations électriques persistent des années après l'accident. Ces anomalies s'accompagnent alors de modifications du caractère, de crises comitiales ou de troubles mentaux ; mais, dans un petit nombre de cas, ces altérations électriques représentent la seule séquelle du traumatisme ;

5° Les syndromes post-traumatiques dus à la simulation ou à l'hystérie sont dépistés grâce à l'électro-encéphalogramme, car, dans ces cas, les anomalies électriques associées au traumatisme cérébral réel manquent.

Voilà ce qu'affirme Jasper : son travail fut lu devant une assemblée de neurologistes et de psychiatres réunis à New-York le 12 juin 1940. Au cours de la discussion immédiatement engagée, Tr. Putnam, R. Schwab et d'autres, tout en confirmant dans l'ensemble les observations des auteurs de Montréal, ont fait les plus grandes réserves sur le paragraphe 5 de leur exposé.

A notre tour, dès que nous avons eu connaissance du travail de Jasper, nous avons institué des recherches du même ordre dans le laboratoire d'électro-biologie du Centre neuro-chirurgical de Sainte-Anne. Les circonstances ne se prêtaient que trop bien à ce genre de travail ; une publication, étendue et originale, sur l'électro-encéphalogramme des traumatismes craniens parut donc en 1943, sous la signature de P. Puech, A. Lerique-Koechlin et J. Lerique (4).

Ce travail fait état de 127 traumatismes cranio-cérébraux, dont 37 récents ; sauf quelques détails, les affirmations de Jasper et ses collaborateurs sont confirmées.

Ainsi, dans ses grandes lignes, la cause paraît entendue :

a. La grande majorité des traumatismes cranio-encéphaliques *récents, graves* ou même *moyennement graves* s'accompagnent d'un tracé nettement perturbé.

Dans un grand nombre de cas, tout se passe conformément aux constatations de Jasper : quand le malade arrive quelques heures après l'accident, encore comateux ou plus ou moins obnubilé, son tracé est très altéré. Les jours, les semaines ou les mois suivants, les altérations électriques s'atténuent progressivement d'une manière plus ou moins rapide. Le traitement institué a évidemment un rôle essentiel : nous connaissons des malades dont le tracé est allé en s'aggravant, jusqu'au moment où l'évacuation d'une méningite séreuse ou d'un hématome mit fin aux troubles cliniques et inaugura une normalisation assez rapide du tracé.

b. Dans un certain nombre de cas, les troubles électriques persistent longtemps à l'état de séquelle électrique, qui peut ou non s'accompagner des manifestations du syndrome dit subjectif.

Tout cela paraît assez simple et schématique : en pra-

tique, le médecin se trouve assez souvent en présence de cas où la discordance entre les signes électriques et l'évolution clinique est malaisée à expliquer.

Tantôt il observe un tableau morbide grave, qui semble bien post-traumatique, alors que l'E. E. G. est normal. L'un de nous a exploré récemment une malade de soixante-huit aus, qui fut, en avril 1944, victime d'un grave traumatisme cranien. Le lendemain même de l'accident, on libère une embarrure frontale gauche et on évacue une méningite séreuse. La malade tombe néanmoins dans un état dépressif assez sérieux pour nécessiter un internement d'office. Au cours de cet internement, six mois après le traumatisme, le tracé reste rigoureusement normal.

Inversement, un autre malade, âgé de vingt-trois ans, a eu, il y a onze mois, un traumatisme cranien léger. Pas de trace de fracture à la radiographie. Le malade guérit rapidement et n'accuse aucun trouble subjectif.

Examiné deux mois après l'accident, son électroencéphalogramme était peu altéré : mais le tracé enregistré à nouveau, sept mois et demi après le traumatisme, montrait une aggravation fort nette, et cela sans cause apparente. Il conviendra de suivre ce malade pour voir s'il présentera, tôt ou tard, de l'épilepsie post-traumatique.

Une question fort importante s'est naturellement posée à notre attention. On sait quelles difficultés le « syndrome subjectif » post-traumatique peut créer aux médecins traitants et aux médecins experts, et quelles solutions différentes sont données à ce problème. Les uns considèrent qu'il n'a aucune base réelle, parlent de sinistrose et se refusent par suite à une indemnisation large ; d'autres sont d'un avis opposé. Dans quelle mesure l'électro-encéphalographie peut-elle contribuer à éclaircir la question et à lui fournir une solution équitable ?

Hâtons-nous de reconnaître qu'elle ne la fournira pas toujours. Dans un certain nombre de cas, en effet, le sujet examiné présente un tracé normal. Nous croyons que cela ne suffit pas à nier l'authenticité du syndrome subjectif. La difficulté reste entière.

Mais, dans d'autres cas, on se trouve en présence d'un électro-encéphalogramme nettement anormal, avec bouffées d'ondes lentes se détachant par leur amplitude sur le reste du tracé. Cela suffit à certifier que le traumatisme a été sévère : d'autre part, l'anomalie électrique prouve que le tissu cérébral vit dans des conditions anormales : ce sont des éléments importants dont il serait fort injuste de ne pas tenir compte.

On peut, enfin, se trouver en présence d'un tracé qui est à la limite de l'anormalité : tracé pauvre en ondes α, au rythme instable, avec des pointes ou des ondes lentes rares et peu amples.

Les auteurs qui se sont occupés de la question gardent l'impression que cette allure du tracé se retrouve beaucoup plus fréquemment chez un sujet ayant subi un traumatisme que chez des sujets réputés normaux : il est néanmoins très difficile de certifier l'anormalité d'un tel tracé, à moins qu'on le trouve bien localisé au niveau d'une aire limitée du cerveau (9).

La difficulté tient au fait qu'on ne connaît pas le tracé du sujet *avant* son traumatisme : si, au cours de l'évolution ultérieure, il arrive à récupérer un électroencéphalogramme à allure normale, on peut admettre que ces anomalies « limite » étaient dues au traumatisme.

Autrement, ces tracés « limite » devront être considérés à la lumière des méthodes statistiques. En examinant un très grand nombre de sujets, on pourra établir des coefficients de probabilité qui, prudemment maniés, seront susceptibles d'applications pratiques.

Tout ce que nous venons de dire suffit, pensons-nous, à établir l'intérêt qu'il y a à suivre, par électro-encéphalographie, ceux qui ont été les victimes de traumatismes cranio-cérébraux.

Conclusions

Nous venons de voir la valeur de l'électro-encéphalogramme dans le diagnostic, le pronostic et le traitement de l'épilepsie, dans celui des néoformations cérébrales et des traumatismes craniens.

Si l'on met à part l'absence épileptique, dont le diagramme semble bien, jusqu'ici, être à peu près pathognomonique, on remarque que l'écorce cérébrale possède un moyen bien particulier et tout à fait général pour manifester son malaise : c'est le ralentissement du rythme en un rythme, dit delta, de 1 à 4 à la seconde.

Le rythme delta est d'une assez grande banalité, car *toute affection cérébrale* peut le provoquer. Nous avons étudié les trois causes pathologiques les plus importantes. Mais il en existe de nombreuses autres : les encéphalites, certaines arriérations mentales, certaines formes d'atrophie cérébrale, l'acrodynie (25), certaines psychoses comme la schizophrénie atteignent l'intégrité du cerveau en ralentissant le rythme cortical.

De plus, le rythme δ peut se manifester chez des sujets qui ne sont pas des malades. Il est physiologique chez l'enfant qui n'a pas parachevé le développement de son cortex : chez l'adulte bien portant, on l'observe dans le sommeil normal ou les divers sommeils anesthésiques.

Mais ces cas sont faciles à reconnaître, et, chez un adulte éveillé, la détection d'un rythme δ net et *ample*, généralisé ou localisé, signifie état anormal du cortex.

Cette anomalie peut être lésionnelle ou fonctionnelle. S'il y a lésion, elle peut être grossière (tumeur cérébrale, par exemple) ou beaucoup plus discrète (par exemple, épilepsie essentielle). La lésion peut être distante du cortex, comme par exemple une tumeur du troisième ventricule ou certaines tumeurs de la fosse postérieure : dans ce cas, le rythme cortical δ est le fait d'une répercussion. Cela nous amène aux anomalies fonctionnelles proprement dites. Kormüller provoque le rythme δ en faisant respirer à un sujet normal un air appauvri en oxygène ; Bounes, Bugnard, Fischgold et Planques, en réduisant la circulation cérébrale par compression des deux carotides.

En somme, et pour préciser notre pensée, nous ferions volontiers la comparaison suivante. Du point de vue séméiologique, l'onde δ est au cortex ce que le signe de Babinski est au faisceau pyramidal : elle indique un état anormal du premier comme le signe des orteils indique un état anormal du second. Et la comparaison peut se pousser assez loin. Le signe de Babinski est également physiologique au début de la vie (quoique moins longtemps que l'onde lente). Il s'observe aussi dans le sommeil normal (Tournay) et dans le sommeil anesthésique. En pathologie, il peut être permanent, comme dans les lésions graves et définitives du faisceau pyramidal, ou transitoire, comme par exemple au cours d'un paroxysme comitial.

Pour précieux que soit le signe de Babinski, il ne viendra

à la pensée de personne de limiter un examen neurologique à sa recherche. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons guère davantage baser un diagnostic uniquement sur l'électro-encéphalographie. Mais, s'il est obtenu avec une technique d'enregistrement éprouvée, utilisé avec les réserves que nous venons d'énumérer, intégré dans chaque syndrome neuro-psychiatrique à une place que l'expérience clinique est seule en droit de lui fixer, le signe bio-électrique vient s'aligner à côté des signes cliniques, ophtalmologiques, otologiques et radiologiques.

Bibliographie.

1. A. BAUDOUIN et H. FISCHGOLD, Règles pratiques de l'examen électro-encéphalographique des épileptiques (*Bull. Acad. méd.*, 1941, 125, n°s 13-14).
2. BAUDOUIN et H. FISCHGOLD, Le diagnostic de l'épilepsie par l'électro-encéphalographie (*Bull. Acad. méd.*, 1941, 125, n°s 24-25).
3. A. BAUDOUIN et H. FISCHGOLD, Démonstration de tracés électro-encéphalographiques d'épileptiques (*Rev. neur*, 1941, 73).
4. P. PUECH, A. LERIQUE-KOECHLIN et J. LERIQUE, Électroencéphalogramme dans les traumatismes cranio-cérébraux (*Rev. neur.*, 1943, 75, p. 169-183).
5. A. BAUDOUIN et H. FISCHGOLD, L'électro-encéphalogramme humain et son utilisation clinique (*Biologie médicale*, 1939, 29, n° 10, 48 p.).
6. I. BERTRAND, J. DELAY, J. GUILLAIN, *L'électro-encéphalogramme normal et pathologique*, Masson, 1939.
7. F. BREMER et J. TITECA, L'activité électrique de l'écorce cérébrale (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. XII, suppl., 1940, Masson).
8. W.-G. LENNOX et F.-A. GIBBS, Inheritance of cerebral dysrythmia and epilepsy (*Arch. Neur. Psych.*, 1940, 44, p. 1155-1183).
9. D.-B. LINDSLEY et K.-K. CUTTS, Electro-encephalograms constitutionally inferior and behaviour problem of Children (*Arch. Neur. Psych.*, 1940, 44, p. 1199-1122).
10. M. GREENBLATT, Age and electro-encephalographic abnormality in neuropsychiatric patients. A study of 1 593 cases (*Am. J. Psych.*, 1944, 101, p. 82-90).
11. P. DAVIS, Technic and evaluation of the electroencephalogram (*J. Neurophysiol.*, 1941, 4, p. 92-114).
12. J. RETAILLEAU, Étude électro-encéphalographique de l'absence épileptique (*Thèse de Paris*, 1942, Édit. Le François, 79 p.).
13. A. BAUDOUIN, H. FISCHGOLD, A. RÉMOND, Le diagnostic de l'épilepsie par électro-encéphalographie (*Toulouse médical*, 1943, mars).
14. R. CLOCHE, L'électro-encéphalographie dans l'épilepsie (*Thèse de Paris*, 1945).
15. H. FISCHGOLD, Diagnostic de l'épilepsie par l'E. E. G. (*Toulouse médical*, décembre 1942).
16. A. GHITZA-JOAN, Le traitement de l'épilepsie par la diphényl-hydantoïne et son contrôle électro-encéphalographique (*Thèse de Paris*, 1943, Édit. Jouve et Cie, 127 p.).
17. A. BAUDOUIN et A. RÉMOND, L'électro-encéphalopronostic de l'épilepsie (*Paris médical*, 1943).
18. W.-G. WALTER, The location of cerebral tumors by electro-encephalography (*Lancet*, 1936, vol. 2, 305-308).
19. J.-TH. CASE et C.-P. BUCY, Localisation of cerebral lesions by electro-encephalography (*J. Neurophys.*, 1938, 1).
20. D. WILLIAMS et F.-A. GIBBS, Electro-encephalography in clinical neurology. Its value in routine diagnostic (*Arch. Neur. Psych.*, 1939, 41).
21. J. ROY-SMITH, CH.-W. WALTER et R.-W. LAIDLEW, The electro-encephalography in cases of neoplasms of the posterior fossa (*Arch. Neur. Psych.*, 1940, 43, 472-487).
22. E.-Y. BALDES, H. WOLTMAN et MCKENDREE CRAIG, Correlation of clinical electro-encephalographic and pneumo-encephalographic localization of cerebral disease (*Arch. Neur. Psych.*, 1940, 44, 669).
23. SCARFF et RAHN, The human électro-corticogramme (*J. Neurophysiol.*, 1941, juillet).
24. H. JASPER, J. KERSHMAN et A. ELVIDGE, Electro-encephalographic studies of injury to the head (*Arch. Neur. Psych.*, 1940, 44, 328-350).
25. A. BAUDOUIN, J. MARIE, A. RÉMOND et H. BRICAIRE, Altérations importantes de l'électro-encéphalogramme pendant l'évolution d'une acrodynamie (*Bull. et Mém. Soc. méd. des hôpitaux*, 1943, n°s 10-11-12).

ZONA DISSOCIÉ DE LA VIIIe PAIRE, DE LA Ve PAIRE ET DU GANGLION GÉNICULÉ, AVEC ATTEINTE CERVICO-THORACIQUE

PAR

H. SCHAEFFER et ROSSERT

Médecins de l'hôpital Saint-Joseph.

Les zonas céphaliques ne sont pas chose exceptionnelle. Ils ont été l'objet d'importants travaux, et, pour ne signaler que l'un des plus récents, nous mentionnerons le remarquable rapport des auteurs lyonnais au Congrès d'oto-neuro-oculistique de 1933, qui constitue une parfaite mise au point sur ce sujet (1).

L'observation que nous allons rapporter nous a semblé digne d'intérêt parce qu'elle constitue un cas assez rare de zona dissocié de l'acoustique avec atteinte du vestibulaire et intégrité à peu près complète du cochléaire. Elle prête, en outre, à quelques considérations pathogéniques que nous exposerons brièvement :

OBSERVATION. — M. Viz..., quarante-cinq ans, vient nous consulter, le 2 janvier 1943, pour des vertiges et des bruits subjectifs permanents dans l'oreille gauche apparus à la suite d'un zona, en avril 1942. Le début de ce zona est passé presque inaperçu puisque le malade a appris de la bouche d'un tiers, le 23 avril, que sa région cervicale gauche était couverte de vésicules. Le soir de ce jour, le malade fut pris de malaises avec nausées, et le lendemain apparurent des douleurs dans les territoires étant le siège d'une éruption.

Outre la région cervico-thoracique, le malade présentait une éruption dans le territoire de la Ve paire gauche, au niveau de la mâchoire inférieure, de la joue, au niveau de l'oreille dans la zone de Ramsay-Hunt, et très probablement aussi dans le territoire de l'ophtalmique. Le malade ne se rappelle pas l'existence de vésicules sur la cornée. L'éruption a duré huit à dix jours environ, et les douleurs, qui ne furent jamais bien vives, disparurent

(1) J. REBATTU, P. MOUNIER-KUHN, J. DECHAUME, P. BONNET et A. COLRAT, Les zonas céphaliques (*Rev. d'oto-neuro-ophtalmologie*, 1933, t. XI, p. 241).

au bout de quatre à cinq jours. Le malade ne semble pas avoir eu de paralysie faciale.

Le second jour après le début des douleurs est apparu très brusquement dans l'oreille gauche un bourdonnement intense en jet de vapeur, qui a persisté depuis san interruption, tout en s'atténuant, mais qui gêne encore beaucoup le malade. Celui-ci a constaté en même temps une hypoacousie homolatérale, qui s'est rapidement atténuée.

Des vertiges apparurent en même temps que les bruits subjectifs, non pas des vertiges giratoires, mais une latéro-pulsion vers la gauche qui persiste actuellement Le malade a consulté dans divers hôpitaux. Les réactions humorales pratiquées furent toujours négatives ; taux de l'urée sanguine normal. Les applications de Bonain sur le sphéno-palatin faites par le Dr Thurel restèrent sans résultat.

État actuel. — L'examen montre des cicatrices de l'éruption zostérienne, assez discrètes d'ailleurs, sur la région cervico-thoracique gauche. Elles descendent en bas jusqu'à D_4 et remontent sur la région cervicale jusqu'au niveau de la nuque. Cicatrices très discrètes sur la face.

Présence d'une hypoesthésie douloureuse sur l'hémithorax gauche descendant en bas jusqu'à D_4 et remontant en haut sur la région cervicale, où elle s'atténue progressivement en remontant. Pas d'hypoesthésie appréciable du cuir chevelu. Hypoesthésie discrète mais nette sur l'hémiface gauche, sur la face interne de la joue, sur le palais et le voile. Pas d'hypoesthésie pharyngée. Anesthésie cornéenne gauche. Le réflexe cornéen semble aboli des deux côtés.

Hypoesthésie douloureuse du tympan, du conduit auditif et de la face externe du pavillon, dans toute la zone de Ramsay-Hunt. La face interne du pavillon est également hypoesthésique. Le lobule de l'oreille seul semble respecté. A noter une perte de la perception du goût sur l'hémilangue gauche. Perception normale sur l'hémilangue droite.

Pas de paralysie faciale. Intégrité des masticateurs Les autres paires craniennes sont indemnes.

Examen otologique : tympans d'aspect normal.

Hypoacousie bilatérale. Voix chuchotée à un mètre à gauche. Rinné faiblement négatif. Mais, à droite, il existe également une hypoacousie : voix chuchotée à deux mètres. Depuis très longtemps, le malade dit entendre mal des deux côtés, et n'a pas remarqué de modifications appréciables de l'audition à la suite du zona. Le 435 est perçu de chaque côté. Le Weber est faiblement latéralisé à droite. Le malade ne se plaint plus de vertiges, et les troubles de l'équilibre sont maintenant discrets.

Démarche normale les yeux ouverts. Les yeux fermés, le malade a l'impression d'être entraîné vers la gauche. Romberg sur le pied gauche, non sur le pied droit.

Dans l'épreuve des bras tendus, la tête et le tronc semblent incliner légèrement vers la gauche. Dans l'épreuve de l'indication, l'index gauche dévie à gauche, non le droit.

Épreuve de Babinski-Weil : légère incoordination, pas de marche en étoile, légère latéro-pulsion gauche, dans la marche en avant seulement. Pas de nystagmus spontané.

Épreuve calorique de Barany : oreille droite, eau à 20°. Pas de réaction avec 20 centimètres cubes. Il faut 30 centimètres cubes pour déterminer du nystagmus et de la déviation des index.

Oreille gauche : pas de réaction avec 30 et 50 centimètres cubes d'eau à zéro, ainsi qu'avec 300 centimètres cubes d'eau à 14°. Il y a donc une inexcitabilité totale du labyrinthe droit à l'épreuve calorique.

En résumé : déficit cochléaire bilatéral léger, d'origine ourlienne, indépendant du zona. Inexcitabilité du vestibule gauche à l'épreuve calorique.

Par ailleurs, l'examen neuro-somatique du malade est négatif. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux, les pupilles normales. Discrète leucoplasie commissurale.

Le malade est revu en décembre 1943, soit près de deux ans après le zona. Le malade accuse toujours les mêmes bruits subjectifs dans l'oreille gauche, avec les mêmes caractères et la même intensité. Les troubles de l'équilibre se sont atténués. Les troubles de la sensibilité objective et les résultats de l'examen de l'oreille sont inchangés.

Toutes les tentatives thérapeutiques pour agir sur le bourdonnement sont restées vaines : médication symptomatique *per os*, application de Bonain sur le sphéno-palatin, infiltration stellaire.

En résumé, ce malade a présenté un zona assez étendu ayant intéressé les nerfs rachidiens et les nerfs craniens. L'éruption zostériforme, autant qu'il est permis d'en juger par les cicatrices, sur le thorax comme sur la face, a été discrète et ne s'est accompagnée que de douleurs peu vives et assez transitoires, puisqu'elles ont spontanément disparu en huit jours environ. A la face, le malade n'a pas éprouvé de douleurs réelles, mais une sensation d'engourdissement de la mâchoire.

Les métamères intéressés ont été pour les nerfs rachidiens les quatre premiers métamères dorsaux et les six derniers métamères cervicaux.

Parmi les nerfs craniens, le noyau sensitif du trijumeau a été intéressé dans sa totalité, et l'hypoesthésie douloureuse qui persiste au niveau de la face, de la joue, du palais, et plus discrètement sur le voile, en témoigne.

Le ganglion géniculé a été touché, car on retrouve une anesthésie douloureuse très nette à gauche du tympan, du conduit auditif externe, qui se confond au niveau du pavillon avec l'anesthésie due à l'atteinte des métamères cervicaux. En plus, la perte de la perception du goût sur l'hémilangue gauche témoigne d'une atteinte des fibres de la corde du tympan.

Enfin l'atteinte de la VIIIe paire est celle qui mérite surtout de retenir notre attention.

Mais, avant, nous voulons insister sur l'intégrité de la VIIe paire, fait assez exceptionnel dans les zonas de l'auditif. C'est ainsi qu'Andrieu, dans sa thèse (1), écrit que « dans les accidents vestibulaires, au cours d'un zona céphalique, la paralysie faciale leur est toujours associée ». Sur 30 observations, une seule de Frey ne la signale pas. Or il semble bien que notre malade n'ait pas eu de paralysie faciale, ou il aurait fallu qu'elle soit bien discrète et fugace pour passer inaperçue.

Dans un article paru en 1928 sur la paralysie isolée du vestibule, Caussé en rassemble 23 observations (2). La syphilis est de beaucoup la cause la plus fréquente. Dans les cas de cause inconnue, Caussé invoque très judicieusement la possibilité d'une origine zostérienne.

Rebattu et Mounier-Kuhn, en 1933, dans leur rapport sur les zonas céphaliques, insistent sur la fréquence de la paralysie faciale. Celle-ci existait 79 fois sur 104 obser-

(1) J.-B. ANDRIEU, Contribution à l'étude des troubles vestibulaires dans le zona (*Thèse de Paris*, 1927).

(2) CAUSSÉ, Les paralysies isolées du vestibule (*Ann. d'O.-R.-L.*, 1928, n° 1).

vations. Elle n'était donc absente que dans 78 p. 100 des cas.

Dans la présente observation, les deux branches de la VIIIe paire ont été intéressées, mais les troubles vestibulaires se manifestent seuls par des signes objectivement décelables. L'atteinte du cochléaire s'est manifestée uniquement par des bruits subjectifs qui persistaient encore deux ans après, mais il n'existait pas d'hypoacousie appréciable du côté du zona, et l'intéressé présentait en fait une hypoacousie bilatérale due à une ancienne otosclérose.

Pour l'atteinte vestibulaire, au contraire, les troubles subjectifs ne furent pas très marqués : des vertiges passagers sans caractère giratoire, un certain déséquilibre statique et cinétique avec latéro-pulsion du côté lésé, qui s'est d'ailleurs largement atténué avec le temps. Il avait presque entièrement disparu vingt mois après le zona, lors de notre dernier examen, alors que le malade présentait toujours une inexcitabilité totale de son vestibule. Il y a là une discordance flagrante entre les symptômes subjectifs et objectifs vestibulaires, et aussi entre les signes objectifs d'origine cochléaire, à peu près absents, et ceux d'ordre vestibulaire, très marqués.

Il faut insister aussi sur la persistance de cette inexcitabilité calorique totale du vestibule vingt mois après le zona.

Dans la plupart des observations signalées, la récupération vestibulaire est de règle, et en général assez rapide, deux à six mois. Le cas de Newmann et Jachne, où après dix-huit mois l'inexcitabilité du vestibule persistait encore, est en effet rapporté comme très exceptionnel

Bien que les faits négatifs n'aient qu'une valeur relative, la présente observation peut néanmoins apporter sa contribution au mécanisme de la paralysie faciale dans les zonas céphaliques. La théorie périphérique du zona estimait que la paralysie faciale était en général la conséquence de l'atteinte du ganglion géniculé qui pouvait, soit du fait d'une compression mécanique dans un canal osseux (névrodocite de Sicard), soit par la propagation directe de l'inflammation, expliquer l'atteinte du facial. Or, dans le cas présent, la lésion du ganglion géniculé est certaine, et le facial est intact. Ce fait négatif vient d'ailleurs confirmer les faits positifs plus probants où l'on constate l'existence d'une paralysie faciale sans atteinte du ganglion géniculé.

Aussi l'un d'entre nous, avec H. Claude (1), avait-il jadis émis l'hypothèse d'une propagation de l'infection par voie méningée, à moins qu'il ne s'agisse d'une lésion nucléaire primitive.

(1) CLAUDE et SCHAEFFER, Le zona paralytique des nerfs craniens et la théorie de la poliomyélite postérieure aiguë (*Presse méd.*, 1911, p. 437).

ACTUALITÉS MÉDICALES

La leucémie aiguë monocytaire

Depuis le cas princeps de Reschad et Schilling 178 observations de leucémie aiguë monocytaire ont été publiées, et pourtant l'existence même de la maladie, son autonomie sont encore discutées. L'étude critique de R. HERBEUVAL (*Thèse Nancy*, 1943) se fonde sur l'analyse des documents fournis par la littérature et sur l'examen de 4 cas personnels suivis à Nancy avec ses maîtres, Drouet, Perrin et Kissel. Herbeuval s'est surtout attaché à classer toutes ces observations dans des cadres définis. Certaines d'entre elles paraissent bien concerner des leucoses aiguës non monocytaires, mais bien myéloblastiques, l'aspect trompeur des paramyéloblastes prêtant à confusion. D'autres ne concernent pas des leucoses, mais des monocytoses aiguës symptomatiques d'agressions variées. D'autres, enfin, sont celles d'agranulocytoses associées à une importante réaction éticulaire. Toutes les observations actuellement connues peuvent être classées dans l'un de ces trois groupes. La preuve de l'existence d'une leucémie aiguë monocytaire n'est donc pas apportée.

On conçoit l'intérêt du travail de Herbeuval. Cette étude minutieuse des documents pose la question sur sa véritable base, celle des faits et non celle des diverses métaphysiques histogénétiques. Les documents valables sont nettement distingués des documents inutilisables. Les conditions du problème sont précisées. L'existence d'une leucose monocytaire aiguë ne peut être niée, mais elle demande d'autres preuves que celles qui, jusqu'à présent, ont été fournies.

JEAN BERNARD.

Substance antimicrobiennes d'origine fongique.

M. MAURICE-MARIE JANOT (*Bulletin de la Soc. de Chimie biologique*, janvier-mars 1944, t. XXVI, nos 1-3, p. 16-39), après avoir rappelé la fréquence des phénomènes d'inhibition de croissance dans le monde végétal (qu'il s'agisse de phénomènes de concurrence vitale ou d'auto-inhibition), étudie les substances antimicrobiennes produites par les champignons inférieurs. Les moisissures produisent en effet, à côté des acides organiques obtenus dans les milieux purement glucidiques, d'autres métabolites assez spécifiques parmi lesquels des pigments, certains encore peu connus du point de vue chimique, et c'est dans ce groupe que se range la *pénicilline*.

Le bouillon filtré de culture du *Penicillium notatum* est en effet doué de propriétés bactériostatiques, et parfois même bactériolytiques, vis-à-vis de nombreux cocci pyogènes ; il est par ailleurs pratiquement dépourvu de toxicité. Cette découverte de Fleming (1929) n'a trouvé d'applications thérapeutiques que onze ou douze ans plus tard, mais celles-ci se sont alors largement et rapidement multipliées dans les pays anglo-américains. L'auteur étudie successivement le milieu de culture favorable, la préparation industrielle, l'extraction éthérée et la purification chromatographique sur alumine de Brockmann, les mesures d'activité par la méthode des dilutions de Fleming ou par la méthode des zones d'inhibition de Heatley : l'unité Oxford est la plus petite quantité de pénicilline dont la dilution dans 50 centimètres cubes de bouillon de viande empêche la

culture d'un staphylocoque doré; l'unité Heatley, la plus petite quantité qui, dissoute dans 1 centimètre cube d'eau, introduite dans un petit tube de 0cc,25 à extrémité inférieure taillée en biseau et que l'on implante dans une plaque de gélose, provoque une zone d'inhibition de 24 millimètres de diamètre. La purification ultérieure par des chromatographies répétées aboutit à un produit de très forte activité. La constitution chimique de la pénicilline était en 1942-1943 encore assez peu connue. Par contre, son action bactériostatique a été précisée *in vitro*, la persistance de la limpidité parfaite du milieu ensemencé après vingt-quatre heures à 37° C. servant de test d'inhibition complète ; une certaine accoutumance du staphylocoque doré a pu être obtenue. Séparée des substances pyrétogènes par la purification chromatographique, la pénicilline est pratiquement dépourvue de toxicité *in vivo* ; détruite totalement ou partiellement en administration buccale et sans doute dans l'estomac, elle peut être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intrarachidienne, voire même sous-occipitale, et s'élimine en majeure partie par l'urine, d'où elle a pu être récupérée. Les essais thérapeutiques sur la souris ont confirmé son action bactériostatique ; elle n'est pas directement bactéricide et n'est donc pas un antiseptique, mais elle facilite l'action des leucocytes, n'entravant pas la phagocytose. Expérimentalement, Nitti, Fossaert et Faguet ont pu comparer l'action de la pénicilline et des sulfamides *in vitro* et *in vivo* sur le staphylocoque doré. En thérapeutique humaine, la pénicilline a déjà donné des résultats fort intéressants, en application locale ou par traitement général ; dans ce dernier cas, des injections répétées sont nécessaires pour maintenir un taux élevé de pénicilline dans l'organisme.

Le *Penicillium notatum* est encore à l'origine d'une deuxième substance antimicrobienne, la *notatine* de Coulthard, sans doute identique à la *pénatine* de Kocholaty. Le *Penicillium corylophilum* peut lui aussi produire une substance antimicrobienne (Pénau, Levaditi et leurs collaborateurs), différente de la pénicilline. Ainsi le genre *Penicillium*, qui renferme près de 450 espèces, jusqu'alors justement redouté pour les dégâts graves qu'il cause aux aliments, aux boissons, aux solutions et précipités humides au laboratoire, voire même aux plus beaux papiers et aux plus belles gravures, responsable de certaines mycoses humaines ou animales, ne limite plus son rôle bienfaisant à la maturation du camembert et du roquefort ; mais actuellement la préparation de la pénicilline nécessite une installation impeccable, un matériel parfait, un personnel important et bien éduqué : son prix de revient est impossible à chiffrer, et c'est un traitement de grand luxe.

Les filtrats de culture d'*Aspergillus flavus*, d'*Aspergillus clavatus*, d'*Aspergillus fumigatus* sont susceptibles, eux aussi, de renfermer des principes bactéricides ou bactériostatiques chimiquement non définis (*clavacine fumigacine*, etc.), et il en est de même pour certaine espèce d'*Actinomyces* (*actinomycine*, d'ailleurs très toxique). D'autres *mycoïnes* auraient été mises en évidence chez d'autres champignons inférieurs (*Fusarium, Epidermophyton, Achorion*).

A côté de ces substances antimicrobiennes non définies chimiquement, ont été isolés de certaines cultures de champignons inférieurs des *produits chimiquement définis possédant une action antimicrobienne*. Tels sont : la *fumigatine* produite par l'*Aspergillus fumigatus*, pigment dérivé de la toluquinone ; la *citrinine* du *Penicillium citrinum* ; l'*acide pénicillique* isolé du *Penicillium puberulum*, puis du *Penicillium cyclopium*, et que l'on peut rapprocher, de par sa structure chimique, de l'acide tétronique et de la vitamine C ; les *acides pubérulique* et *pubérulonique* issus de *P. aurantiovirens* ; *P. Johannioli* et *P. cyclopium viridatum*.

Du point de vue chimique, M.-M. Janot conclut que la découverte des substances antimicrobiennes d'origine fongique constitue une revanche coûteuse de la chimie extractive sur la chimie synthétique, mais que cette revanche sera sans doute seulement épisodique : la pénicilline, par exemple, ne sera viable pour l'auteur que si l'on parvient à déterminer sa structure, à la reproduire par synthèse et ensuite à créer des corps plus actifs et moins onéreux, inspirés par son étude; mais elle ouvre indiscutablement « une ère nouvelle de la thérapeutique » et, « quel que soit le prix de ces tentatives..., notre pays ne saurait s'en désintéresser ».

F.-P. MERKLEN.

Action de l'iodo-mercurate en milieu alcalin sur l'acide β-hydroxybutyrique.

MM. PAUL FLEURY, JEAN COURTOIS et DANIEL COUSIN (*Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, janvier-mars 1944, t. XXVI, nos 1-3, p. 68-78) montrent que le réactif de Nessler, à 100°, oxyde l'acide β-hydroxybutyrique en acétone et précipite immédiatement cette dernière à l'état de complexe mercuriel. La précipitation préalable de l'acétone à la température ordinaire permet le dosage respectif de l'acétone et de l'acide β-hydroxybutyrique dans un mélange de ces deux corps. Cette technique est d'autant plus intéressante que, s'il existe un certain nombre de techniques pratiques et sensibles de dosage de l'acétone, il n'en est pas de même pour l'acide β-hydroxybutyrique, et les procédés de transformation en acétone par oxydation antérieurement utilisés étaient loin d'être satisfaisants du point de vue quantitatif.

F.-P. MERKLEN.

Recherches sur l'assimilation du calcium et du phosphore. — II. Influence du potassium sur le métabolisme du calcium et du phosphore.

Y. JACQUOT-ARMAND, R. JACQUOT et J. BERTRAND (*Bull. de la Soc de Chimie biologique*, janvier-mars 1944, t. XXVI, nos 1-3, p. 65-68), après avoir rappelé que toute exagération du magnésium ingéré est susceptible d'entraver l'assimination phospho-calcique (en augmentant considérablement l'élimination urinaire), signalent que les éleveurs enrichissent toujours les sons en composés calciques pour corriger les « propriétés anticalcifiantes » de ces issues, extraordinairement riches en potassium, et que, par ailleurs, Mellanby et Holst ont montré que les céréales et notamment l'avoine, relativement riche en potassium, renfermeraient un « facteur antivitamine D » susceptible d'être inhibé par un apport accru de CO^3Ca.

Les recherches effectuées sur des rats adultes prouvent que le bitartrate de potassium augmente nettement le calcium urinaire, et cela sans proportionnalité aux doses de potassium ingérées, mais reste sans action sur l'excrétion fécale, de beaucoup la plus importante, de sorte que la valeur globale des bilans reste inchangée. L'élimination du phosphore n'est en rien modifiée.

F.-P. MERKLEN.

Le problème de l'éosinophilie familiale.

A côté des éosinophilies de cause connue, il existe toute une série d'éosinophilies souvent considérables qu'aucune circonstance clinique n'explique. Parmi ces éosinophilies, il faut faire une place aux éosinophilies familiales auxquelles est consacrée la thèse de G. MARRET (*Thèse de Paris*, 1943). Si l'on met à part les cas d'éosinophilie familiale qui s'expliquent par un parasitisme commun à plusieurs membres d'une même famille, les éosinophilies familiales peuvent être divisées en deux grands groupes : les éosinophilies familiales pures et les éosinophilies fami-

liales coexistant avec des états dits allergiques (asthme, urticaire). L'éosinophilie familiale pure se présente avec toutes les apparences d'une anomalie transmise héréditairement ; cependant, on ne peut pas affirmer de manière absolue son existence réelle, car l'hypothèse d'une parasitose passée inaperçue ne peut être complètement éliminée. D'ailleurs, si l'existence d'éosinophilie vraie était démontrée, il ne s'agirait pas d'une véritable dystrophie de la moelle osseuse, mais plutôt d'une hyperproduction d'éosinophiles liée à des facteurs nerveux ou humoraux qui seraient héréditaires.

Les éosinophilies familiales avec allergie se présentent avec des caractères tout à fait particuliers. En ce cas, l'éosinophilie est souvent extrêmement importante, persistant entre les crises. Elle existe non seulement chez les sujets atteints d'accès respiratoires (asthme, coryza spasmodique, trachéo-bronchite spasmodique, rhume des foins), mais aussi chez ceux atteints d'urticaire, d'œdème de Quincke, de migraine, d'eczéma, d'intolérance alimentaire. On peut la voir même chez des sujets sains n'ayant présenté aucune de ces manifestations pathologiques. Elle semble le témoin d'une modification importante du terrain, sans que l'on puisse parler d'une véritable diathèse hémophilique. Aussi l'auteur se demande-t-il s'il n'y a pas identité de nature entre ces deux variétés d'éosinophilie familiale, et s'il n'existe pas dans certaines familles une réactivité éosinophilique tout à fait spéciale qui constituerait un terrain favorable à l'apparition de manifestations allergiques, sans d'ailleurs que celles-ci ne surviennent obligatoirement.

JEAN LEREBOULLET.

La coupe sériée des crachats dans le cancer des bronches.

Parmi les nombreuses méthodes de diagnostic utilisables pour le dépistage du cancer du poumon, la recherche des cellules cancéreuses dans l'expectoration se révèle comme une méthode particulièrement simple et qui mérite de prendre une place plus importante qu'on ne lui accorde habituellement. Elle fait l'objet d'une étude de M. G. HARDEL (*Thèse de Paris*, 1944, Baillière, édit.). Deux grandes techniques peuvent être employées : l'étalement sur lame après recherche minutieuse des fragments suspects dans l'expectoration et l'inclusion dans la paraffine du culot de centrifugation (méthode de Morin, de Québec) ; c'est cette dernière méthode qu'a employée l'auteur, qui en décrit en détail la technique. Cette méthode a le gros avantage de sa simplicité ; elle ne comporte, en effet, pour le malade, aucun désagrément et peut être effectuée loin de tout centre hospitalier. Mais, par contre, sa partie technique est fort délicate en ce qui concerne l'interprétation des résultats, car en pareil cas il ne convient pas de trouver des éléments suspects de malignité, mais il faut pouvoir affirmer sans discussion un diagnostic ; à cet égard s'avère la supériorité de la méthode d'inclusion, qui permet d'étudier une architecture tissulaire organisée. D'autre part, la méthode ne donne de résultats que dans les cancers végétants ulcérés, et laisse ignorer de nombreux néoplasmes et, en particulier, les cancers infiltrés et sténosants ; même les cancers végétants ne sont reconnus qu'à un stade relativement tardif ; enfin, les cancers infectés, qui représentent cependant plus de 30 p. 100 des cancers pulmonaires, ne peuvent être reconnus. Aussi cette méthode passe-t-elle au second plan en ce qui concerne le diagnostic précoce du cancer. Mais, dans la pratique médicale journalière, où les cancers avancés sont trop fréquents, elle peut rendre les plus grands services et permettre, dans les cas positifs, d'éviter des examens pénibles et parfois dangereux.

Sur 12 cas de cancers pleuro-pulmonaires, les auteurs relèvent 5 résultats positifs. Cette technique simple, ne demandant qu'une étude anatomo-pathologique minutieuse, mérite donc de reprendre une place parmi les procédés d'exploration de l'affection de diagnostic souvent difficile qu'est le cancer du poumon.

JEAN LEREBOULLET.

Sur l'opération conservatrice dans les cas de perforation de l'utérus apparues pendant l'avortement artificiel.

Les avis sont partagés au sujet de la conduite à tenir dans la perforation accidentelle de l'utérus.

J. LENCZOWSKI (professeur à l'Université de Lwow) estime que toute perforation nécessite la laparotomie exploratrice, même dans les cas douteux. Mais il estime qu'on peut, dans un certain nombre de cas, éviter l'hystérectomie. Pour cela, il faut réunir les conditions suivantes : plaies à bords non déchiquetés et de petite dimension, asepsie chirurgicale de l'auteur de la perforation, enfin délai de moins de quatre heures après l'accident.

Le traitement est un peu complexe, mais a pu être pratiqué 15 fois sur 22 cas, avec un seul cas de mort.

Le principe en est le curettage par voie vaginale, mais à ventre ouvert, donc sous contrôle immédiat.

On fait d'abord une laparotomie qui permet l'examen des lésions, l'excision et la suture des bords de la perforation. On recouvre la ligne de suture avec le péritoine prévésical ou avec le péritoine du ligament large. Avant de refermer la paroi, un autre opérateur fait un curettage qui est contrôlé et dirigé par le premier chirurgien. On évite ainsi l'infection de la grande cavité péritonéale par les débris placentaires septiques.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant :
Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS.

Imp. CRÉTÉ, Corbeil (S.-et-O.). — 2-45. — Dépôt légal n° 122, 1er trimestre 1945.
855. — C. O. L. 31 - 1631.

PARU le 10 Février 1945.